

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Tafinlar 50 mg hårda kapslar

Tafinlar 75 mg hårda kapslar

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Tafinlar 50 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 50 mg dabrafenib.

Tafinlar 75 mg hårda kapslar

En hård kapsel innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 75 mg dabrafenib.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Hård kapsel (kapsel).

Tafinlar 50 mg hårda kapslar

Ogenomskinliga, mörkt röda kapslar, längd cirka 18 mm, med ”GS TEW” och ”50 mg” tryckt på kapselns hölje.

Tafinlar 75 mg hårda kapslar

Ogenomskinliga, mörkt rosa kapslar, längd cirka 19 mm, med ”GS LHF” och ”75 mg” tryckt på kapselns hölje.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Melanom

Dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation (se avsnitt 4.4 och 5.1).

#### Icke-småcellig lungcancer (NSCLC)

Dabrafenib i kombination med trametinib är avsett för behandling av vuxna patienter med avancerad icke-småcellig lungcancer med en BRAF V600-mutation.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Behandling med dabrafenib ska inledas och övervakas av kvalificerad läkare med erfarenhet av användning av cancerläkemedel.

Innan patienterna tar dabrafenib måste ett validerat test ha utförts som bekräftar att tumören har en mutation i BRAF V600.

Effekt och säkerhet av dabrafenib har inte fastställts hos patienter med melanom av vildtyp-BRAF eller NSCLS av vildtyp-BRAF. Dabrafenib ska därför inte användas till patienter med melanom av vildtyp-BRAF eller NSCLS av vildtyp-BRAF (se avsnitt 4.4 och 5.1).

### Dosering

Rekommenderad dos av dabrafenib, antingen som monoterapi eller i kombination med trametinib, är 150 mg (två 75 mg-kapslar) två gånger dagligen (motsvarande en total daglig dos om 300 mg). Den rekommenderade dosen av trametinib, vid användning i kombination med dabrafenib, är 2 mg en gång dagligen.

### Behandlingstid

Behandlingen ska pågå tills den inte längre har någon positiv effekt eller oacceptabel toxicitet uppträder (se tabell 2).

### Missade doser

Om en dos dabrafenib missats ska den inte tas om det är mindre än 6 timmar till nästa planerade dos.

Om en dos trametinib missats, när dabrafenib ges i kombination med trametinib, ska dosen trametinib endast tas om det är mer än 12 timmar kvar till nästa planerade dos.

### Dosjusteringar

Dabrafenib kapslar finns tillgängliga i två styrkor, 50 mg and 75 mg, för att dosjusteringar ska kunna hanteras.

För att hantera biverkningar kan behandlingsuppehåll, dossänkning eller utsättning av behandlingen bli nödvändigt (se tabell 1 och 2).

Dosjustering eller behandlingsuppehåll rekommenderas inte vid biverkningarna kutant skivepitelkarcinom (cuSCC) och nytt primärt melanom (se avsnitt 4.4).

Behandlingen ska avbrytas om patienten får feber  $\geq 38,5$  °C. Patienterna ska undersökas avseende tecken och symtom på infektion (se avsnitt 4.4).

Inga dosjusteringar krävs för uveit, så länge ögoninflammationen kan kontrolleras med effektiva lokala behandlingar. Vid uteblivet svar på lokal ögonbehandling, ska uppehåll med dabrafenib göras tills ögoninflammationen läkt. Därefter kan dabrafenib återinsättas, reducerat med en dosnivå (se avsnitt 4.4).

Rekommenderade dossänkningar och rekommendationer till dosjusteringar finns i tabell 1 respektive tabell 2.

Tabell 1 Rekommenderade dossänkningar

Dossteg	Dabrafenibdos* Endast vid kombinationsanvändning med trametinib	Trametinibdos Som monoterapi eller i kombination med dabrafenib
Startdos	150 mg två gånger dagligen	2 mg en gång dagligen
1:a dossänkning	100 mg två gånger dagligen	1,5 mg en gång dagligen
2:a dossänkning	75 mg två gånger dagligen	1 mg en gång dagligen
3:e dossänkning	50 mg två gånger dagligen	1 mg en gång dagligen
Dosjustering av dabrafenib till mindre än 50 mg två gånger dagligen rekommenderas inte, oavsett vid användning som monoterapi eller i kombination med trametinib. Dosjustering av trametinib till mindre än 1 mg en gång dagligen rekommenderas inte, i kombination med dabrafenib.		
*Se produktresumén för trametinib, Dosering och administreringsätt, för doseringsinstruktioner vid monoterapibehandling med trametinib.		

Tabell 2 Dosändringsschema baserat på graden av eventuella biverkningar

Grad (CTC-AE)*	Rekommenderade ändringar av dabrafenibdosen Vid monoterapi eller i kombination med trametinib
Grad 1 eller grad 2 (tolererbara)	Fortsätt behandlingen och följ upp efter kliniskt behov.
Grad 2 (ej tolererbara) eller grad 3	Avbryt behandlingen tills biverkningarna avtagit till grad 0 till 1 och sänk dosen med ett steg när behandlingen återupptas.
Grad 4	Avbryt behandlingen permanent, eller avbryt tills biverkningarna avtagit till grad 0 till 1 och sänk dosen med ett steg när behandlingen återupptas.
* Intensitet hos kliniska biverkningar graderade efter Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTC-AE) v4.0	

När patientens biverkningar kan hanteras effektivt kan man överväga att åter öka dosen och därvid följa samma doseringssteg som användes vid dossänkningen. Dabrafenibdosen ska inte överstiga 150 mg två gånger dagligen.

Om behandlingsrelaterade toxiciteter uppträder när dabrafenib används i kombination med trametinib, bör båda behandlingarna dossänkas samtidigt, avbrytas eller sättas ut. Undantag där dosjusteringar är nödvändiga för endast en av de två behandlingarna beskrivs nedan för feber, uveit, RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter (främst relaterat till dabrafenib), reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF), retinalvensocklusion (RVO), näthinneavlossning (RPED) och interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit (främst relaterat till trametinib).

Undantag för dosjustering (där endast en av två behandlingar är dossänkt) för utvalda biverkningar

*Feber*

När dabrafenib används ensamt och i kombination med trametinib, bör behandlingen med dabrafenib avbrytas om patientens temperatur är  $\geq 38.5$  °C (se tabell 2 för vägledning för dosjustering). Trametinib bör fortsätta med samma dos. Behandling med antipyretika såsom ibuprofen eller paracetamol bör inledas. Användningen av orala kortikosteroider bör övervägas i de fall där antipyretika är otillräckliga. Patienter bör utvärderas för tecken och symtom på infektion och vid behov behandlas i linje med lokal praxis (se avsnitt 4.4).

När febern börjar försvinna, bör behandling med dabrafenib startas med lämplig antipyretisk profylax, antingen 1) på samma dosnivå, eller 2) reducerad med en dosnivå, om febern är återkommande och/eller åtföljs av andra allvarliga symtom som uttorkning, hypotension eller njursvikt.

### *Uveit*

Inga dosjusteringar krävs för uveit så länge effektiva loka behandlingar kan kontrollera inflammation i ögonen. Vid uteblivet svar på lokal ögonbehandling, ska uppehåll med dabrafenib göras tills ögoninflammationen läkt. Därefter kan dabrafenib återinsättas, reducerat med en dosnivå. Ingen dosjustering av trametinib krävs när det tas i kombination med dabrafenib (se avsnitt 4.4).

### *RAS-mutationspositiva icke-kutana maligniteter*

För- och nackdelar ska övervägas innan fortsatt behandling med dabrafenib till patienter med icke-kutan malignitet som har en RAS-mutation. Ingen dosjustering av trametinib krävs när det tas i kombination med dabrafenib.

### *Reducerad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)/vänsterkammardysfunktion*

Om dabrafenib används i kombination med trametinib och absolut minskning av LVEF på >10 % jämfört med vid baslinjen och om ejektionsfraktionen ligger under institutionens lägsta normalvärde (LLN) (se avsnitt 4.4), hänvisas till produktresumén för trametinib (se avsnitt 4.2) för instruktioner om dosjustering för trametinib. Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib.

### *Retinalvenssockklusion (RVO) och näthinneavlossning (RPED)*

Om patienterna rapporterar nya synstörningar, såsom centralt skotom, dimsyn eller synförlust någon gång under kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib, hänvisas till produktresumén för trametinib (se avsnitt 4.2) för instruktioner om dosjustering för trametinib. Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib för bekräftade fall av RVO eller RPED.

### *Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit*

Hos patienter behandlade med dabrafenib i kombination med trametinib med misstänkt ILD eller pneumonit, inklusive patienter med nya eller progressiva pulmonella symtom och symtom som hosta, dyspné, hypoxi, pleurautgjutning eller infiltrat, i avvaktan på kliniska undersökningar, hänvisas till produktresumén för trametinib (se avsnitt 4.2) för instruktioner om dosjustering för trametinib. Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib vid fall av ILD eller pneumonit.

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion. Det finns inga kliniska data för patienter med svår njurfunktionsnedsättning och eventuellt behov av dosjustering kan inte fastställas (se avsnitt 5.2). Dabrafenib ska användas med försiktighet till patienter med svår njurfunktionsnedsättning när det ges som monoterapi eller i kombination med trametinib.

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Det finns inga kliniska data för patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning och eventuellt behov av dosjustering kan inte fastställas (se avsnitt 5.2). Metabolism i levern och utsöndring via gallan är de primära elimineringsvägarna för dabrafenib och dess metaboliter och exponeringen kan vara förhöjd hos patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning. Dabrafenib ska användas med försiktighet till patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning när det ges som monoterapi eller i kombination med trametinib.

### *Icke-kaukasier*

Begränsade säkerhets- och effektdata har samlats in för dabrafenib hos icke-kaukasiska patienter. Den populationsfarmakokinetiska analysen visade inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken för dabrafenib mellan asiatiska och kaukasiska patienter. Ingen justering av dosen dabrafenib behövs hos asiatiska patienter.

## Äldre

Ingen justering av den initiala dosen krävs för patienter >65 år.

## Pediatrik population

Säkerhet och effekt för dabrafenib har ännu inte fastställts för barn och ungdomar (<18 år). Inga kliniska data finns tillgängliga. Studier på unga djur har visat på biverkningar av dabrafenib som inte har setts hos vuxna djur (se avsnitt 5.3).

## Administreringsätt

Kapslarna med dabrafenib ska sväljas hela med vatten. Kapslarna ska inte tuggas eller öppnas och ska inte blandas med mat eller dryck på grund av dabrafenibs kemiska instabilitet.

Det rekommenderas att dabrafenibdosen tas vid ungefär samma tidpunkt varje dag, med ett mellanrum på cirka 12 timmar mellan doserna. När dabrafenib och trametinib tas i kombination, ska den dagliga engångsdosen av trametinib tas tillsammans med antingen morgon- eller kvällsdosen av dabrafenib vid samma tidpunkt varje dag.

Dabrafenib bör tas minst en timme före eller minst 2 timmar efter en måltid.

Vid kräkning efter intag av dabrafenib ska patienten inte ta en ny dos utan ta nästa dos som planerat.

Läs produktresumén för trametinib för information om administreringsätt när det ges i kombination med dabrafenib.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

När dabrafenib ges i kombination med trametinib måste produktresumén för trametinib konsulteras innan behandling påbörjas. För ytterligare information om varningar och försiktighet associerat med behandling med trametinib, vänligen se produktresumén för trametinib.

## BRAF V600-test

Effekt och säkerhet av dabrafenib har inte fastställts hos patienter med melanom av vildtyp-BRAF eller NSCLS av vildtyp-BRAF. Dabrafenib ska därför inte användas till patienter med melanom av vildtyp-BRAF eller NSCLS av vildtyp-BRAF (se avsnitt 4.2 och 5.1).

## Dabrafenib i kombination med trametinib hos patienter med melanom som har progredierat på en BRAF-hämmare

Data hos patienter som tar kombinationen dabrafenib med trametinib, vilka haft sjukdomsprogression under tidigare behandling med en BRAF-hämmare, är begränsade. Dessa data visar att effekten av kombinationen kommer att vara lägre hos dessa patienter (se avsnitt 5.1). Därför ska andra behandlingsalternativ övervägas innan behandling med kombinationen påbörjas i denna population som tidigare behandlats med BRAF-hämmare. Sekvenseringen av behandlingar efter progression med en BRAF-hämmare har inte fastställts.

## Trametinib i kombination med dabrafenib hos patienter med hjärnmetastaser

Säkerhet och effekt för kombinationen med dabrafenib och trametinib har inte utvärderats hos patienter med BRAF V600 mutationspositiva melanom som har metastaserat till hjärnan.

## Nya maligniteter

Nya maligniteter, kutana och icke-kutana, kan förekomma när dabrafenib används som monoterapi eller i kombination med trametinib.

### Kutant skivepitelkarinom (cuSCC)

Fall av kutant skivepitelkarinom (inklusive keratoakantom) har rapporterats hos patienter som behandlas med dabrafenib ensamt och i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). I fas III-studierna MEK115306 och MEK116513 hos patienter med metastaserande melanom, inträffade cuSCC i 10 % (22/211) av patienterna som fick dabrafenib som monoterapi respektive i 18 % (63/349) av patienterna som fick vemurafenib som monoterapi. I den integrerade säkerhetspopulationen av patienter med metastaserande melanom och framskriden NSCLC, inträffade cuSCC i 2 % (13/641) av patienterna som fick dabrafenib i kombination med trametinib. Mediantiden till diagnos av den första förekomsten av cuSCC i studie MEK115306 var 223 dagar (intervall 56-510 dagar) i kombinationsterapiarmen och 60 dagar (intervall 9-653 dagar) för dabrafenib i monoterapi.

Undersökning av huden avseende kutant skivepitelkarinom rekommenderas innan behandling med dabrafenib sätts in och varje månad under behandlingsperioden och i upp till sex månader efter behandling. Övervakningen ska fortsätta i 6 månader efter utsättning av dabrafenib eller fram tills annan cancerbehandling sätts in.

Fall av kutant skivepitelkarinom ska behandlas genom dermatologisk excision och behandlingen med dabrafenib eller, om de tas i kombination, dabrafenib och trametinib ska fortsätta utan dosändring. Patienterna ska instrueras att omedelbart informera läkaren om nya lesioner utvecklas.

### Nytt primärt melanom

Nya primära melanom har rapporterats i kliniska prövningar. I kliniska studier vid metastaserat melanom, uppkom dessa fall under behandlingens 5 första månader med dabrafenib i monoterapi. Fall av nya primära melanom kan hanteras genom excision och kräver inte behandlingsjustering. Övervakningen avseende hudlesionser ska göras på samma sätt som för kutant skivepitelkarinom.

### Icke-kutan malignitet

*In vitro*-experiment har visat paradoxal aktivering av mitogenaktiverade proteinkinassignaler (MAP-kinas) i vildtyp BRAF-celler med RAS-mutationer när dessa exponerades för BRAF-hämmare. Detta kan leda till ökad risk för icke-kutana maligniteter vid dabrafenibexponering (se avsnitt 4.8) hos patienter med RAS-mutationer. RAS-associerade maligniteter har rapporterats i kliniska studier, både med andra BRAF-hämmare (kronisk myelomonocytisk leukemi och icke-kutant skivepitelkarinom på huvud och hals) liksom med dabrafenib i monoterapi (pankreasadenokarcinom, gallgångsadenokarcinom) och med dabrafenib i kombination med MEK-hämmaren trametinib (kolorektalcancer, pankreascancer).

Före behandlingsstart ska patienterna genomgå en undersökning av huvud och hals med minimalt visuell inspektion av munslemhinnan och palpation av lymfkörtlar och även datortomografi (Computerised Tomography/CT) av bröst och buk. Under behandlingen ska patienterna övervakas såsom är kliniskt lämpligt, vilket kan inkludera undersökning av huvud och hals var tredje månad och en datortomografi av bröst och buk var sjätte månad. Undersökningar av anal och bäckenundersökningar (för kvinnor) rekommenderas före och i slutet av behandlingen eller när det anses kliniskt motiverat. En fullständig blodcellsräkning ska utföras då det är kliniskt motiverat.

Fördelar och risker bör övervägas innan dabrafenib administreras till patienter med en tidigare eller pågående cancer associerad med RAS-mutationer. Ingen dosjustering av trametinib krävs när det tas i kombination med dabrafenib.

Efter en utsättning av dabrafenib ska övervakning av icke-kutana sekundära/recidiverande maligniteter utföras under upp till 6 månader eller tills annan cancerbehandling sätts in. Onormala fynd ska behandlas enligt klinisk praxis.

### Blödning

Blödningar, inklusive större blödningar och blödningar med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som behandlas med dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Vänligen se produktresumén för trametinib för ytterligare information (se avsnitt 4.4).

### Synnedläggning

I kliniska studier har oftalmologiska reaktioner, inklusive uveit, iridocyklit och irit har rapporterats hos patienter som behandlats med dabrafenib som monoterapi och i kombination med trametinib. Patienter bör regelbundet kontrolleras med avseende på synliga tecken och symtom (såsom synförändringar, fotofobi och ögonsmärta) medan de behandlas.

Inga dosjusteringar krävs, så länge ögoninflammationen kan kontrolleras med effektiva lokala behandlingar. Vid uteblivet svar på lokal ögonbehandling, ska uppehåll med dabrafenib göras tills ögoninflammationen läkt. Därefter kan dabrafenib återinsättas, reducerat med en dosnivå. Vid diagnostiserad uveit krävs inga dosjusteringar av trametinib när det tas i kombination med dabrafenib.

RPED och RVO kan uppträda med dabrafenib i kombination med trametinib. Vänligen se produktresumén för trametinib (se avsnitt 4.4). Vid diagnostiserad RVO eller PRED krävs inga dosjusteringar av dabrafenib när det tas i kombination med trametinib.

### Feber

Feber har rapporterats i kliniska studier med dabrafenib som monoterapi och i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Hos 1 % av patienterna i kliniska prövningar med dabrafenib i monoterapi, noterades allvarliga, icke-infektiösa, feberhändelser, definierade som feber tillsammans med allvarlig stelhet, uttorkning, hypotension och/eller akut njurinsufficiens av pre-renalt ursprung hos patienter med normal njurfunktion innan behandling (se avsnitt 4.8). Uppkomsten av dessa allvarliga, icke-infektiösa, feberhändelserna var typiska inom den första månaden av behandling med dabrafenib i monoterapi. Patienter med allvarliga, icke-infektiösa feberhändelser, svarade väl på doseringsuppehåll och/eller dosreducering och understödande behandling.

Förekomst och allvarlighetsgrad av feber ökar vid kombinationsbehandling. I kombinationsterapiarmen av studien MEK115306 hos patienter med metastaserat melanom, rapporterades pyrexia hos 57 % (119/209) av patienterna, varav 7 % med grad 3, jämfört med armen med dabrafenib i monoterapi där 33 % (69/211) av patienterna rapporterade pyrexia, varav 2 % med grad 3. I fas II-studien BR113928 hos patienter med avancerad NSCLC ökade incidens och svårighetsgrad av feber något, när dabrafenib användes i kombination med trametinib (48 %, varav 3 % med grad 3) jämfört med dabrafenib i monoterapi (39 %, varav 2 % med grad 3).

För patienter med metastaserande melanom som fick dabrafenib i kombination med trametinib och utvecklade feber, inträffade ungefär hälften av de första förekomsterna av feber inom den första månaden av behandlingen och cirka en tredjedel av patienterna hade tre eller flera händelser.

Behandling med dabrafenib bör avbrytas om patienten temperatur är  $\geq 38.5$  °C (se tabell 2 för vägledning om dosjustering). Patienter bör utvärderas för tecken och symtom på infektion. Dabrafenib kan återinsättas när febern försvinner med lämplig profylax, som icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel eller paracetamol. Användningen av orala kortikosteroider bör övervägas i de fall där antipyretika är otillräckliga. Om febern är förknippad med andra allvarliga symtom, bör dabrafenib återinsättas med en reducerad dos när väl feber upphört och som är kliniskt lämpligt (se avsnitt 4.2). Inga dosjusteringar för trametinib krävs när den tas i kombination med dabrafenib.



### Reducerad LVEF/vänsterkammardysfunktion

Dabrafenib i kombination med trametinib har rapporterats reducera LVEF (se avsnitt 4.8). Vänligen se produktresumén för trametinib för ytterligare information (se avsnitt 4.4). Ingen dosjustering av dabrafenib krävs när det tas i kombination med trametinib.

### Njursvikt

Njursvikt har identifierats hos <1 % av patienterna som behandlades med enbart dabrafenib och ≤1 % av patienterna som behandlades med dabrafenib i kombination med trametinib. Observerade fall förknippades i allmänhet med feber och dehydrering och svarade kliniskt väl på doseringsavbrott och allmän stödjande behandling. Granulomatös nefrit har rapporterats (se avsnitt 4.8). Patienters serumkreatinin ska rutinemässigt övervakas då de är under behandling. Om kreatininet ökar kan det vara kliniskt lämpligt att avbryta dabrafenibbehandlingen. Dabrafenib har inte studerats hos patienter med njurinsufficiens (definierat som kreatinin >1,5 x ULN) och bör därför hanteras med stor försiktighet under dessa omständigheter (se avsnitt 5.2).

### Leverpåverkan

Leverpåverkan har rapporterats i kliniska prövningar med dabrafenib som monoterapi och i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Kontroll av leverfunktionen rekommenderas var fjärde vecka under 6 månader från behandlingsstarten med dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib. Därefter kan leverkontroller göras efter kliniskt behov. Vänligen se produktresumén för trametinib för ytterligare information (se avsnitt 4.4).

### Hypertoni

Blodtryckshöjning har rapporterats i samband med dabrafenib som monoterapi och i kombination med trametinib, hos patienter med eller utan redan befintlig hypertoni (se avsnitt 4.8). Vänligen se produktresumén för trametinib för ytterligare information (se avsnitt 4.4).

### Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit

Fall av pneumonit eller ILD har rapporterats i kliniska prövningar med dabrafenib i kombination med trametinib. Vänligen se produktresumén för trametinib för ytterligare information (se avsnitt 4.4). Om dabrafenib används i kombination med trametinib kan behandling med dabrafenib fortsätta med samma dosering.

### Hudutslag

Hudutslag har observerats hos cirka 25 % av patienterna i kliniska studier när dabrafenib används i kombination med trametinib. Vänligen se produktresumén för trametinib för ytterligare information (se avsnitt 4.4).

### Rabdomyolys

Rabdomyolys har rapporterats hos patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Vänligen se produktresumén för trametinib för ytterligare information (se avsnitt 4.4).

## Pankreatit

Pankreatit har rapporterats hos <1 % av patienterna som behandlats med dabrafenib enbart och i kombination med trametinib i kliniska studier vid metastaserande melanom och hos ca 4 % av patienterna som behandlades i kliniska studier med dabrafenib i kombination med trametinib vid NSCLC. En av händelserna inträffade den första behandlingsdagen med dabrafenib hos en melanompatient och återkom efter förnyad behandling med reducerad dos. Oförklarliga buksmärter ska undersökas skyndsamt och inkludera mätning av serumamylas och lipas. Patienterna ska följas noga när dabrafenibbehandlingen återinsätts efter en pankreatitepisod.

## Djup ventrombos/lungemboli

Lungemboli eller djup ventrombos kan förekomma hos patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib. Om patienter utvecklar symtom för djup ventrombos eller lungemboli såsom andnöd, bröstsmärta eller arm- eller bensvullnad ska de omedelbart söka sjukvård. Permanent utsättning av trametinib och dabrafenib vid livshotande lungemboli.

## Gastrointestinala störningar

Kolit och gastrointestinal perforation, inklusive dödlig utgång, har rapporterats hos patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib (se avsnitt 4.8). Vänligen se produktresumén för trametinib för ytterligare information (se avsnitt 4.4).

## Andra läkemedels effekt på dabrafenib

Dabrafenib är substrat till CYP2C8 och CYP3A4. Potenta inducerare av dessa enzymer ska undvikas när så är möjligt eftersom dessa substanser kan minska effekten av dabrafenib (se avsnitt 4.5).

Substanser som ökar gastriskt pH kan minska dabrafenibs biotillgänglighet och ska undvikas när så är möjligt (se avsnitt 4.5).

## Dabrafenibs effekter på andra läkemedel

Dabrafenib inducerar metaboliserande enzymer, vilket kan leda till försämrade effekter hos många vanliga läkemedel (se exempel i avsnitt 4.5). En genomgång av läkemedelsanvändningen är därför av största vikt när dabrafenibbehandling sätts in. Samtidig användning av dabrafenib och läkemedel som är känsliga substrat till vissa metaboliserande enzymer eller transportörer (se avsnitt 4.5) ska som regel undvikas om kontroll av effekten och dosjustering inte är möjligt.

Samtidig administrering av dabrafenib och warfarin resulterar i minskad exponering för warfarin. Försiktighet ska iakttas och ytterligare kontroller av International Normalized Ratio (INR) rekommenderas när dabrafenib används samtidigt med warfarin och vid utsättning av dabrafenib (se avsnitt 4.5).

Samtidig administrering av dabrafenib och digoxin kan resultera i minskad exponering för digoxin. Försiktighet ska iakttas och ytterligare övervakning av digoxin (ett transportproteinsubstrat) rekommenderas om dabrafenib används samtidigt med digoxin och vid utsättning av dabrafenib (se avsnitt 4.5).

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Andra läkemedels effekt på dabrafenib

Dabrafenib är substrat till de metaboliserande enzymerna CYP2C8 och CYP3A4, medan de aktiva metaboliterna hydroxidabrafenib och desmetyldabrafenib är CYP3A4-substrat. Läkemedel som är starka hämmare eller inducerare av CYP2C8 eller CYP3A4 ökar respektive minskar sannolikt dabrafenibkoncentrationen. Alternativa läkemedel bör övervägas under administrering av dabrafenib när så är möjligt. Iakttag försiktighet om starka hämmare (t.ex. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sakvinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol och atazanavir) administreras samtidigt som dabrafenib. Undvik samtidig administrering av dabrafenib och potenta inducerare av CYP2C8 eller CYP3A4 (t.ex. rifampicin, fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller johannesört (*Hypericum perforatum*)).

Administrering av ketokonazol (en CYP3A4-hämmare) 400 mg en gång dagligen med dabrafenib 75 mg två gånger dagligen, resulterade i en ökning med 71 % av dabrafenibs AUC och en ökning med 33 % av dabrafenibs  $C_{max}$  jämfört med administrering av enbart dabrafenib 75 mg två gånger dagligen. Samtidig administrering resulterade i ökning av AUC för hydroxy- och desmetyl-dabrafenib (ökningar om 82 % respektive 68 %). En minskning på 16 % i AUC sågs för karboxydabrafenib.

Administrering av gemfibrozil (en CYP2C8-hämmare) 600 mg två gånger dagligen med dabrafenib 75 mg två gånger dagligen, resulterade i en ökning på 47 % av AUC för dabrafenib men ändrade inte  $C_{max}$  för dabrafenib jämfört med administrering av enbart dabrafenib 75 mg två gånger dagligen. Gemfibrozil hade ingen kliniskt relevant effekt på den systemiska exponeringen av dabrafenibmetaboliter (<13 %).

Dabrafenibs löslighet är pH-beroende och minskar med stigande pH-värde. Läkemedel som protonpumpshämmare, som hämmar gastrisk syrasekretion för att höja gastriskt pH, kan minska dabrafenibs löslighet och reducera dess biotillgänglighet. Inga kliniska studier har utförts för att undersöka pH-värdets effekt på farmakokinetiken hos dabrafenib. På grund av den teoretiska risken för att pH-höjande läkemedel skulle kunna minska oral biotillgänglighet och exponering för dabrafenib ska läkemedel som höjer gastriskt pH om möjligt undvikas under behandling med dabrafenib.

### Dabrafenibs effekt på andra läkemedel

Dabrafenib är en enzyminducerare som ökar syntesen av läkemedelsmetaboliserande enzymer som CYP3A4, CYP2Cs och CYP2B6 och kan öka syntesen av transportproteiner. Detta leder till sänkta plasmanivåer av läkemedel som metaboliseras av dessa enzymer och kan påverka vissa transporterade läkemedel. De sänkta plasmakoncentrationerna kan leda till utebliven eller försämrad klinisk effekt av dessa läkemedel. Det finns också en risk för att ökad mängd aktiva metaboliter av dessa läkemedel bildas. Enzymer som kan induceras är CYP3A i lever och tarmar, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och UGT (glukuronidkonjugerande enzymer). Transportproteinet P-gp kan också induceras, liksom andra transportörer, t.ex. MRP-2, BCRP och OATP1B1/1B3.

*In vitro* framkallar dabrafenib dosberoende ökning av CYP2B6 och CYP3A4. I en klinisk studie av läkemedelsinteraktioner minskade  $C_{max}$  och AUC för oralt midazolam (ett CYP3A4-substrat) med 61 % respektive 74 % när det administrerades samtidigt som upprepade doser dabrafenib, då man använde en formulering med lägre biotillgänglighet än dabrafenibformuleringen.

Administrering av dabrafenib 150 mg två gånger dagligen och warfarin resulterade i en minskning av AUC för S- och R-warfarin med 37 % respektive 33 % jämfört med administrering av enbart warfarin.  $C_{max}$  för S- och R-warfarin ökade med 18 % respektive 19 %.

Man kan förvänta sig interaktioner med många läkemedel som elimineras genom metabolism eller aktiv transport. Om den terapeutiska effekten av dessa är av stor vikt för patienten och dosjustering inte lätt kan göras grundat på kontroll av effekt eller plasmakoncentration, ska dessa läkemedel undvikas eller användas med försiktighet. Risken för leverskada efter administrering av paracetamol förväntas vara högre hos patienter som samtidigt behandlas med enzyminducerare.

Antalet berörda läkemedel förväntas vara högt, även om interaktionens omfattning kan variera. Läkemedelsgrupper som kan vara berörda är bland andra följande:

- analgetika (t.ex. fentanyl, metadon)
- antibiotika (t.ex. klaritromycin, doxycyklin)
- cancerläkemedel (t.ex. kabazitaxel)
- antikoagulantia (t.ex. acenokumarol, warfarin se avsnitt 4.4)
- antiepileptika (t.ex. karbamazepin, fenytoin, primidon, valproinsyra)
- antipsykotika (t.ex. haloperidol)
- kalciumkanalblockerare (t.ex. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil)
- hjärtglykosider (t.ex. digoxin, se avsnitt 4.4)
- kortikosteroider (t.ex. dexametason, metylprednisolon)
- antivirala hivläkemedel (t.ex. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir)
- hormonella preventivmedel (se avsnitt 4.6)
- hypnotika (t.ex. diazepam, midazolam, zolpidem)
- immunsuppressiva (t.ex. ciklosporin, takrolimus, sirolimus)
- statiner metaboliserade av CYP3A4 (t.ex. atorvastatin, simvastatin)

Induktion inträder sannolikt efter 3 dagars upprepad dosering med dabrafenib. När dabrafenib sätts ut upphör induktionen successivt. Koncentrationerna av känsliga substrat för CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 och CYP2C19, UDP glukuronosyltransferas (UGT) och transportörer kan öka och patienterna ska övervakas avseende toxicitet. Doserna av dessa läkemedel kan behöva justeras.

*In vitro* är dabrafenib en mekanismbaserad hämmare av CYP3A4. Övergående hämning av CYP3A4 kan därför eventuellt ses under de första behandlingsdagarna.

#### Dabrafenibs effekter på transportsystem för läkemedelssubstanser

*In vitro* hämmar dabrafenib human organisk anjontransportpolypeptid (OATP) 1B1 (OATP1B1) och OATP1B3 och klinisk betydelse av detta kan inte uteslutas. Försiktighet rekommenderas därför vid samtidig administrering av dabrafenib och OATP1B1- eller OATP1B3-substrat såsom statiner.

#### Kombination med trametinib

Samtidig administrering av upprepad dosering av trametinib 2 mg en gång dagligen och dabrafenib 150 mg två gånger dagligen, orsakade inga kliniskt betydelsefulla förändringar av  $C_{max}$  och AUC för trametinib eller dabrafenib, med ökning på 16 respektive 23 % i  $C_{max}$  och AUC för dabrafenib. En liten minskning i biotillgängligheten för trametinib, vilket motsvarar en minskning av AUC med 12 %, noterades när trametinib ges i kombination med dabrafenib, en CYP3A4-inducerare, med hjälp av en farmakokinetisk populationsanalys.

För interaktioner när dabrafenib används i kombination med trametinib, se vägledning för läkemedelsinteraktioner som finns i avsnitt 4.4 och 4.5 av produktresumén för dabrafenib respektive trametinib.

#### Effekt av föda på dabrafenib

Patienterna ska ta dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib minst en timme före eller två timmar efter måltid på grund av födans effekt på absorptionen av dabrafenib (se avsnitt 5.2).

## Pediatriisk population

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

#### Fertila kvinnor/preventivmedel för kvinnor

Fertila kvinnor måste använda effektiva preventivmetoder under behandlingen och i 4 veckor efter avslutad behandling av dabrafenib och 4 månader efter den sista dosen av trametinib när det ges i kombination med dabrafenib. Dabrafenib kan minska effekten av hormonella preventivmedel och en alternativ preventivmetod, såsom en barriärmetod, ska användas (se avsnitt 4.5).

#### Graviditet

Det finns inga data gällande användning av dabrafenib till gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter och toxiska effekter på embryofetal utveckling, inklusive teratogena effekter (se avsnitt 5.3). Dabrafenib ska inte ges till gravida kvinnor om inte den potentiella nyttan för modern överstiger den eventuella risken för fostret. Om patienten blir gravid under behandlingen med dabrafenib ska patienten informeras om den eventuella risken för fostret. Vänligen se produktresumén för trametinib (se avsnitt 4.6) vid användning i kombination med trametinib.

#### Amning

Det är okänt om dabrafenib utsöndras i bröstmjolk. Eftersom många läkemedel utsöndras i bröstmjolk kan en risk för det ammade barnet inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen med dabrafenib efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

#### Fertilitet

Det finns inga data som gäller människa för dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib. Dabrafenib skulle kunna försämra manlig och kvinnlig fertilitet eftersom biverkningar på reproduktionsorganen har observerats hos djur (se avsnitt 5.3). Manliga patienter som tar dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib ska informeras om den potentiella risken för försämrad spermatogenes, som kan vara irreversibel.

### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Dabrafenib har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patientens kliniska status och dabrafenibs biverkningsprofil ska beaktas vid bedömning av patientens förmåga att utföra uppgifter som kräver omdöme, motorisk eller kognitiv förmåga. Patienterna ska uppmärksammas på risken för att trötthet och ögonproblem kan inverka på dessa aktiviteter.

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Säkerheten för dabrafenib som monoterapi har utvärderats i den integrerade säkerhetspopulationen från fem kliniska studier omfattande 578 patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation, som behandlades med dabrafenib 150 mg två gånger dagligen. De vanligaste biverkningarna (incidens  $\geq 15\%$ ) som rapporterades med dabrafenib var hyperkeratos, huvudvärk, pyrexia, artralgi, trötthet, illamående, papillom, alopeci, utslag och kräkningar.

Säkerheten för dabrafenib i kombination med trametinib har utvärderats i den integrerade säkerhetspopulationen omfattande 641 patienter med icke-resektabelt eller metastaserat melanom med en BRAF V600-mutation och avancerad NSCLC, som behandlades med dabrafenib 150 mg två gånger dagligen och trametinib 2 mg en gång dagligen. Av dessa patienter behandlades 559 med kombinationen för BRAF V600-muterat melanom i två randomiserade fas III-studier, MEK115306 (COMBI-d) och MEK116513 (COMBI-v) och 82 behandlades med kombinationen för BRAF V600-muterat NSCLC i en multi-kohort, icke-randomiserad fas II-studie, BR113928 (se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna (incidens  $\geq 20\%$ ) för trametinib i kombination med dabrafenib var: pyrexia, illamående, diarré, trötthet, frossa, huvudvärk, kräkningar, artralgi, hypertoni, hudutslag och hosta.

### Tabell över biverkningar

De rapporterade biverkningarna som anges nedan är indelade efter MedDRA:s klassificering av organsystem och efter frekvens. Följande indelning har använts för klassificering av frekvenser:

Mycket vanliga	$\geq 1/10$
Vanliga	$\geq 1/100, < 1/10$
Mindre vanliga	$\geq 1/1000, < 1/100$
Sällsynta	$\geq 1/10000, < 1/1000$
Ingen känd frekvens	(kan inte beräknas från tillgängliga data)

Tabell 3 Biverkningar som inträffat i den integrerade säkerhetspopulationen av dabrafenib som monoterapi (n=578)

Organsystem	Frekvens (alla grader)	Biverkning
Neoplasier, benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	Mycket vanliga	Papillom
	Vanliga	Kutant skivepitelkarcinom
		Seborroisk keratos
		Akrokordon (skaftade hudflikar)
Mindre vanliga	Basalcellscarcinom	
Mindre vanliga	Nytt primärt melanom	
Immunsystemet	Mindre vanliga	Överkänslighet
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Nedsatt aptit
	Vanliga	Hypofosfatemi Hyperglykemi
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
Ögon	Mindre vanliga	Uveit
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Mycket vanliga	Hosta

<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Illamående
		Kräkningar
		Diarré
	Vanliga	Förstoppning
	Mindre vanliga	Pankreatit
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Mycket vanliga	Hyperkeratos
		Alopeci
		Hudutslag
		Hand-fot-syndrom
	Vanliga	Torr hud
		Klåda
		Aktinisk keratos
		Hudlesioner
		Erytem
		Ljuskänslighetsreaktion
	Mindre vanliga	Pannikulit
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mycket vanliga	Artralgi
		Myalgi
		Smärtor i extremiteterna
<b>Njurar och urinvägar</b>	Mindre vanliga	Njursvikt, akut njursvikt
		Nefrit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Mycket vanliga	Pyrexia
		Trötthet
		Frossa
		Asteni
		Vanliga

Tabell 4 Biverkningar som inträffat i den integrerade säkerhetspopulationen av dabrafenib i kombination med trametinib (n=641)

<b>Organsystem</b>	<b>Frekvens (alla grader)</b>	<b>Biverkning</b>
<b>Infektioner och infestationer</b>	Mycket vanliga	Urinvägsinfektion
		Nasofaryngit
	Vanliga	Cellulit
		Follikulit
		Paronyki
		Pustulöst utslag
<b>Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)</b>	Vanliga	Kutan skivepitelcancer <sup>a</sup>
		Papillom <sup>b</sup>
		Seborroisk keratos
		Mindre vanliga
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	Mycket vanliga	Neutropeni
	Vanliga	Anemi
		Trombocytopeni
		Leukopeni
<b>Immunsystemet</b>	Mindre vanliga	Överkänslighet <sup>c</sup>
<b>Metabolism och nutrition</b>	Mycket vanliga	Minskad aptit
	Vanliga	Dehydrering
		Hyponatremi
		Hypofosfatemi
		Hyperglykemi

<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	Mycket vanliga	Huvudvärk
		Yrsel
<b>Ögon</b>	Vanliga	Dimsyn
		Synnedläggning
	Mindre vanliga	Korioretinopati
		Uveit
		Näthinneavlossning
<b>Hjärtat</b>	Vanliga	Minskad ejektionsfraktion
	Mindre vanliga	Bradykardi
	Ingen känd frekvens	Myokardit
<b>Blodkärl</b>	Mycket vanliga	Hypertoni
		Blödning <sup>d</sup>
	Vanliga	Hypotoni
		Lymfödem
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	Mycket vanliga	Hosta
	Vanliga	Dyspné
		Pneumonit
<b>Magtarmkanalen</b>	Mycket vanliga	Buksmärta
		Förstoppning
		Diarré
		Illamående
		Kräkning
	Vanliga	Muntorrhet
		Stomatit
	Mindre vanliga	Pankreatit
		Gastrointestinal perforation
Kolit		



<b>Hud och subkutan vävnad</b>	Mycket vanliga	Torr hud
		Klåda
		Hudutslag
		Erytem
	Vanliga	Akneliknande dermatit
		Akinitisk keratos
		Nattlig svettning
		Hyperkeratos
		Alopeci
		Palmoplantar erythrodysestesi
		Hudlesion
		Hyperhidros
		Pannikulit
		Hudfissur
Ljuskänslighetsreaktion		
<b>Muskuloskeletala systemet och bindväv</b>	Mycket vanliga	Artralgi
		Myalgi
		Smärta i extremitet
		Muskelspasmer
<b>Njurar och urinvägar</b>	Mycket vanliga	Njursvikt
	Mindre vanliga	Nefrit
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	Mycket vanliga	Trötthet
		Frossa
		Asteni
		Perifert ödem
		Feber
	Vanliga	Slemhinneinflammation
		Influensaliknande sjukdom
<b>Undersökningar</b>	Mycket vanliga	Förhöjt alaninaminotransferas
		Förhöjt aspartataminotransferas
	Vanliga	Förhöjt alkaliskt fosfat i blodet
		Förhöjt gamma-glutamyltransferas
		Ökat kreatinfosfokinas i blodet
	<sup>a</sup> cu SCC: SCC, SCC i hud, SCC <i>in situ</i> (Bowens sjukdom) och keratoakantom <sup>b</sup> Papillom, hudpapillom <sup>c</sup> Inkluderar överkänslighet mot läkemedel <sup>d</sup> Blödning från flera ställen, inklusive intrakraniell blödning samt blödning med dödlig utgång.	

### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

## Beskrivning av utvalda biverkningar

### Kutant skivepitelkarcinom

Med dabrafenib som monoterapi i studie MEK115306, uppträdde kutant skivepitelkarcinom (vilket inkluderar dem som klassificeras som keratoakantom eller undertypen blandat keratoakantom) hos 10 % av patienterna. Ungefär 70 % av fallen inträffade inom de första 12 behandlingsveckorna. Mediantiden innan biverkningen visade sig var 8 veckor. I den integrerade säkerhetspopulationen för dabrafenib i kombination med trametinib, utvecklade 2 % av patienterna kutant skivepitelkarcinom och händelserna inträffade senare än med dabrafenib som monoterapi med en mediantid till debut på 31 veckor. Alla patienter som behandlas med dabrafenib som monoterapi eller i kombination med trametinib och som utvecklat kutant skivepitelkarcinom, fortsatte behandlingen utan dosjustering.

### Nytt primärt melanom

Nya primära melanom har rapporterats i kliniska prövningar med dabrafenib som monoterapi och i kombination med trametinib i melanomstudier. Dessa behandlades genom excision och ingen behandlingsändring krävdes (se avsnitt 4.4). Inga nya primära melanom rapporterades från fas II-studien (BRF113928) på NSCLC.

### Icke-kutan malignitet

Aktivering av MAP-kinassignalering hos BRAF-vildtypceller som exponeras för BRAF-hämmare kan leda till ökad risk för icke-kutana maligniteter, även sådana med RAS-mutationer (se avsnitt 4.4). Icke-kutana maligniteter rapporterades hos 1 % (6/586) i den integrerade säkerhetspopulationen av patienterna med dabrafenib som monoterapi och 1 % (7/641) av patienterna i den integrerade säkerhetspopulationen av dabrafenib i kombination med trametinib. Fall av RAS-inducerad malignitet har setts vid användning av dabrafenib som monoterapi och i kombination med trametinib. Patienterna ska följas enligt klinisk bedömning.

### Blödning

Blödningar, inklusive större blödningar och blödningar med dödlig utgång, har förekommit hos patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib. Vänligen se produktresumén för trametinib.

### Reducerad LVEF/vänsterkammardysfunktion

Reducerad LVEF har rapporterats hos 8 % (54/641) av patienterna i den integrerade säkerhetspopulationen av dabrafenib i kombination med trametinib. De flesta fallen var asymtomatiska och reversibla. Patienter med LVEF som understeg institutionellt lägsta normalvärde inkluderades inte i kliniska prövningar med dabrafenib. Dabrafenib i kombination med trametinib ska användas med försiktighet till patienter med tillstånd som kan försämra vänsterkammardysfunktionen. Var vänlig se produktresumén för trametinib.

### Feber

Feber har rapporterats i kliniska studier med dabrafenib i kombination med trametinib; förekomsten och allvarlighetsgraden av feber ökade emellertid med kombinationsbehandlingen (se avsnitt 4.4). För patienter som fick dabrafenib i kombination med trametinib och utvecklade feber, hände ungefär hälften av den första förekomsten av feber inom den första månaden av behandlingen och cirka en tredjedel av patienterna hade 3 eller flera händelser. Hos 1 % av patienterna som fick dabrafenib som monoterapi i den integrerade säkerhetspopulationen, har allvarliga icke-infektiösa biverkningar identifierats, som feber åtföljt av allvarlig stelhet, uttorkning, hypotension och/eller akut njurinsufficiens eller av pre-renal urprung hos patienter med normal njurfunktion innan behandlingsstart. Uppkomsten av dessa allvarliga icke-infektiösa feberbiverkningar var typiskt inom den första månaden av behandlingen. Patienter med allvarliga icke-infektiösa biverkningar svarade väl på dosavbrott och/eller dosminskning och understödjande behandling (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Leverpåverkan

Leverbiverkningar har rapporterats i kliniska prövningar har förekommit hos patienter som tar dabrafenib i kombination med trametinib. Vänligen se produktresumén för trametinib.

### Hypertoni

Blodtryckshöjning har rapporterats i samband med dabrafenib i kombination med trametinib, hos patienter med eller utan redan befintlig hypertoni. Blodtrycket ska mätas vid baslinjen och kontrolleras under behandling, med standardbehandling för att hålla hypertonin under kontroll efter behov (se avsnitt 4.4).

### Artralgi

Artralgi rapporterades som mycket vanlig i den integrerade säkerhetspopulationen av dabrafenib som monoterapi (25 %) och dabrafenib i kombination med trametinib (26 %) även om fallen oftast var av allvarlighetsgrad 1 eller 2. Grad 3 var mindre vanliga (<1 %) och inga fall av grad 4 rapporterades.

### Hypofosfatemi

Hypofosfatemi har rapporterats som vanlig i den integrerade säkerhetspopulationen av dabrafenib som monoterapi (7 %) och dabrafenib i kombination med trametinib (4 %). Det bör noteras att ungefär hälften av dessa fall med dabrafenib som monoterapi (4 %) och 1 % med dabrafenib i kombination med trametinib var av allvarlighetsgrad 3.

### Pankreatit

Pankreatit har rapporterats med dabrafenib som monoterapi och i kombination med trametinib. Oförklarliga buksmärtor ska undersökas skyndsamt och omfatta mätning av serumamylas och lipas. Patienterna ska följas upp noga när dabrafenibbehandlingen återinsätts efter en pankreatitepisod (se avsnitt 4.4).

### Njursvikt

Njursvikt orsakad av feberorsakad prerenal njursvikt eller granulomatös nefrit var mindre vanligt. Dabrafenib har dock inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion (definierad som kreatinin >1,5 x ULN). Försiktighet ska iakttas under dessa förutsättningar (se avsnitt 4.4).

## Särskilda populationer

### Äldre

Av det totala antalet patienter i den integrerade säkerhetspopulationen av dabrafenib som monoterapi (n=578) var 22 % 65 år och äldre och 6 % var 75 år och äldre. Jämfört med yngre försökspersoner (<65) fick fler personer  $\geq 65$  år biverkningar som ledde till att läkemedelsdosen sänktes (22 % jämfört med 12 %) eller behandlingen avbröts (39 % jämfört med 27 %). Dessutom fick äldre patienter allvarligare biverkningar än yngre patienter (41 % jämfört med 22 %). Totalt sett sågs inga skillnader i effekt mellan dessa personer och yngre personer.

I den integrerade säkerhetspopulationen med dabrafenib i kombination med trametinib (n=641) var 180 patienter (28 %)  $\geq 65$  års ålder och 50 patienter (8 %) var  $\geq 75$  års ålder. Andelen patienter som upplevde biverkningar var likartad i åldrarna <65 år och de i åldern  $\geq 65$  år i alla studier. Patienter  $\geq 65$  år hade större sannolikhet för att få allvarliga biverkningar samt biverkningar som ledde till permanent utsättande av läkemedlet, dosreduktion och dosavbrott än de patienter som var <65 år.

## **4.9 Överdoser**

Det finns ingen specifik behandling av överdosering med dabrafenib. Vid överdosering ska patienten ges understödande vård med lämplig övervakning efter behov.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, proteinkinashämmare, ATC-kod: L01XE23.

#### Verkningsmekanism

Dabrafenib hämmar RAF-kinaser. Onkogena mutationer i BRAF leder till konstitutiv aktivering av RAS/RAF/MEK/ERK-signalvägen. BRAF-mutationer har observerats med hög frekvens vid vissa specifika cancerformer, vid melanom hos omkring 50 %. Den vanligaste BRAF-mutationen är V600E, som står för ungefär 90 % av de BRAF-mutationer som ses vid melanom.

Prekliniska data från biokemiska analyser visade att dabrafenib hämmar BRAF-kinaser med aktiverande mutationer i kodon 600 (tabell 5).

Tabell 5 Dabrafenibs kinashämmande effekt mot RAF-kinaser

<b>Kinas</b>	<b>Hämmande koncentration 50 (nM)</b>
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Dabrafenib uppvisade suppression av en nedströms farmakodynamisk biomarkör (fosforylerad ERK) och hämmade celltillväxten hos BRAF V600-muterade melanomcellinjer, *in vitro* och i djurmodeller.

Hos patienter med BRAF V600-muterade melanom resulterade administrering av dabrafenib i hämning av tumörfosforylerad ERK jämfört med vid baslinjen.

### Kombination med trametinib

Trametinib är en reversibel, starkt selektiv, alloster hämmare av aktiveringen av mitogenaktiverat extracellulärt signalreglerat kinas 1 (MEK1) och MEK2 och kinasaktivitet. MEK-proteiner är komponenter i signalvägen för extracellulärt signalreglerat kinas (ERK). Sålunda inhiberar trametinib och dabrafenib två kinaser i denna väg, MEK och RAF och därför ger kombinationen samtidig hämning av signalvägen. Kombinationen av dabrafenib med trametinib har visat antitumöraktivitet i BRAF V600-mutationspositiva melanomcellinjer *in vitro* och försenar uppkomsten av resistens *in vivo* i BRAF V600-mutationspositiva melanomxenografter.

### Bestämning av BRAF-mutationsstatus

Innan patienterna tar dabrafenib, eller kombinationen med trametinib, måste BRAF V600-mutationen ha bekräftats genom ett validerat test. Vid kliniska fas II- och fas III-prövningar krävdes vid lämplighetsundersökningen ett centralt test avseende BRAF V600-mutation, utfört med en BRAF-mutationsanalys på det senast tagna tumörprovet. Primärtumören eller en tumör från en metastasplats testades med en analys som endast var avsedd för forskningsändamål (IUO, investigational use only). Denna analys är en allelspecifik polymeraskedjereaktion (PCR) som utförs på DNA-extrakt från formalinfixerad och paraffinbäddad tumörvävnad (FFPE). Analysen har specifikt tagits fram för att skilja mellan V600E- och V600K-mutationer. Endast personer med BRAF V600E- eller V600K-positiva tumörer var lämpliga att delta i studien.

Därefter testades samtliga patientprover igen med den CE-märkta och BRAF-validerade analysen bioMerix (bMx) THxID. BRAF-analysen bMx THxID är en allelspecifik PCR som utförs på DNA-extrakt från FFPE-tumörvävnad. Analysen utvecklades för detektion av BRAF V600E- och V600K-mutationer med hög sensitivitet (ner till 5 % V600E- och V600K-sekvens, mot en bakgrund av vildtypssekvens med DNA extraherat från FFPE-vävnad). Icke-kliniska och kliniska studier med retrospektiva dubbelriktade Sanger-sekvensanalyser har visat att testet även detekterar den mindre vanliga BRAF V600D-mutationen och V600E/K601E-mutationen med lägre sensitivitet. För de prover från de icke-kliniska och kliniska studierna (n=876) som var mutationspositiva enligt THxID BRAF-analysen och därefter sekvenserades med användning av referensmetoden, var analysens specificitet 94 %.

### Klinisk effekt och säkerhet

#### Melanom

- Dabrafenib i kombination med trametinib

#### *Patienter som ej tidigare behandlats*

Effekt och säkerhet av den rekommenderade dosen trametinib (2 mg en gång dagligen) i kombination med dabrafenib (150 mg två gånger dagligen) för behandling av vuxna patienter med inoperabelt eller metastaserande melanom med BRAF V600-mutation studerades i två fas III-studier och en stödjande fas I/II-studie.

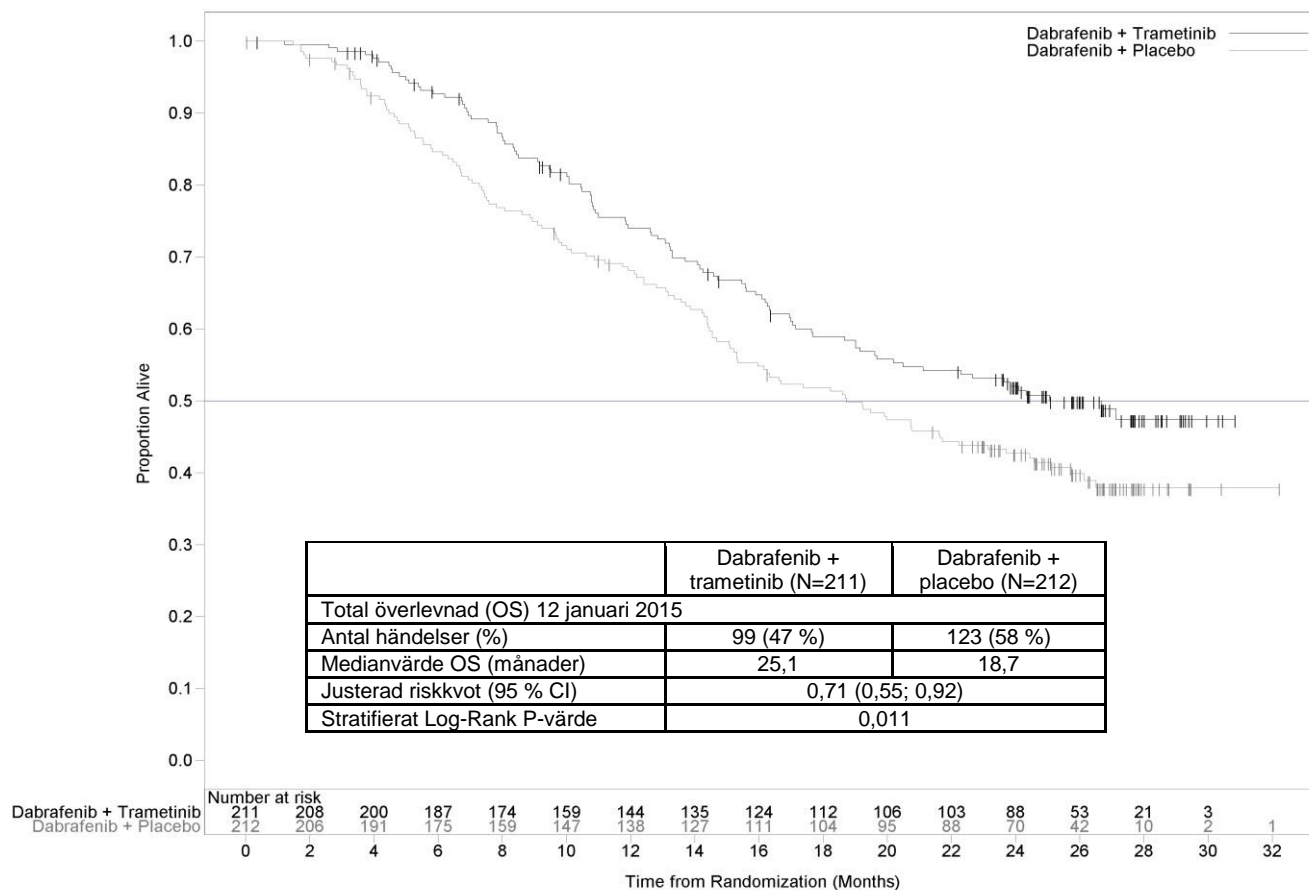
#### MEK115306 (COMBI-d)

MEK115306 var en randomiserad, dubbelblind, fas III-studie, där kombinationen av dabrafenib och trametinib jämfördes med dabrafenib och placebo som första linjens behandling av patienter med inoperabelt (Stadie IIIC) eller metastaserande (Stadie IV) BRAF V600E/K-mutationspositiva kutana melanom. Studiens primära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS), med total överlevnad (OS) som ett viktigt sekundärt effektmått. Försökspersonerna stratifierades efter laktatdehydrogenas (LDH)-nivå (> den övre normala gränsen (ULN) kontra ≤ ULN) och BRAF-mutation (V600E kontra V600K).

Totalt 423 försökspersoner randomiserades (1:1), antingen till kombinationen (n=211) eller dabrafenib (n=212). De flesta patienter var kaukasier (>99 %) och män (53 %) med en medianålder på 56 år (28 % var  $\geq 65$  år). Majoriteten av patienterna hade Stadie IV M1c (67 %). De flesta patienter hade LDH  $\leq$ ULN (65 %), Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG-funktionsstatus på 0 (72 %) och visceral sjukdom (73 %) vid baslinjen. Majoriteten av patienterna hade en BRAF V600E-mutation (85 %). Patienter med hjärnmetastaser inkluderades inte i studien.

Den slutliga OS-analysen (12 januari 2015) visade en statistiskt signifikant förbättring i OS för kombinationen jämfört med dabrafenib som monoterapi (figur 1). De 1-åriga (74 %) och 2-åriga (51 %) uppskattningarna av OS för kombinationsarmen var större än för dabrafenib som monoterapi (68 % respektive 42 %).

Figur 1 Kaplan-Meier-kurvor total överlevnad för studien MEK115306 (ITT-population)



Statistiskt signifikanta förbättringar observerades för det primära effektmåttet PFS samt sekundära effektmåttet total behandlingssvarsfrekvens (ORR). En längre varaktighet i behandlingssvar (DoR) observerades också (tabell 6).

Tabell 6 Effektresultat för MEK115306 (COMBI-d)-studien

Effektmått	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + Placebo (N=212)	Dabrafenib + Trametinib (N=211)	Dabrafenib + Placebo (N=212)
<b>Brytdatum</b>	<b>26 augusti 2013</b>		<b>12 januari 2015</b>	
<b>PFS<sup>a</sup></b>				
Progressiv sjukdom eller död, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)
Median PFS (månader) (95 % CI)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)
Risikkvot (95 % CI)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)	
P-värde	0,035		<0,001	
<b>ORR<sup>b</sup></b> (95 % CI)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)
ORR skillnad (95 % CI)	15 <sup>c</sup> (5,9; 24,5)		15 <sup>c</sup> (6,0; 24,5)	
P-värde	0,0015		0,0014	
<b>DoR<sup>c</sup> (månader)</b> Median (95 % CI)	9,2 <sup>d</sup> (7,4; NR)	10,2 <sup>d</sup> (7,5; NR)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)
a – Progressionsfri överlevnad (bedömt av prövare) b – Total behandlingssvarsfrekvens = Kompletta behandlingssvar + Partiella behandlingssvar c – Varaktighet i behandlingssvar d – Vid tidpunkten för rapportering var majoriteten (≥59 %) av de prövarbedömda behandlingssvaren fortfarande pågående. e – ORR skillnad beräknas baserat på ORR resultatet, ej avrundat NR=Ej uppnått				

#### MEK116513 (COMBI-v):

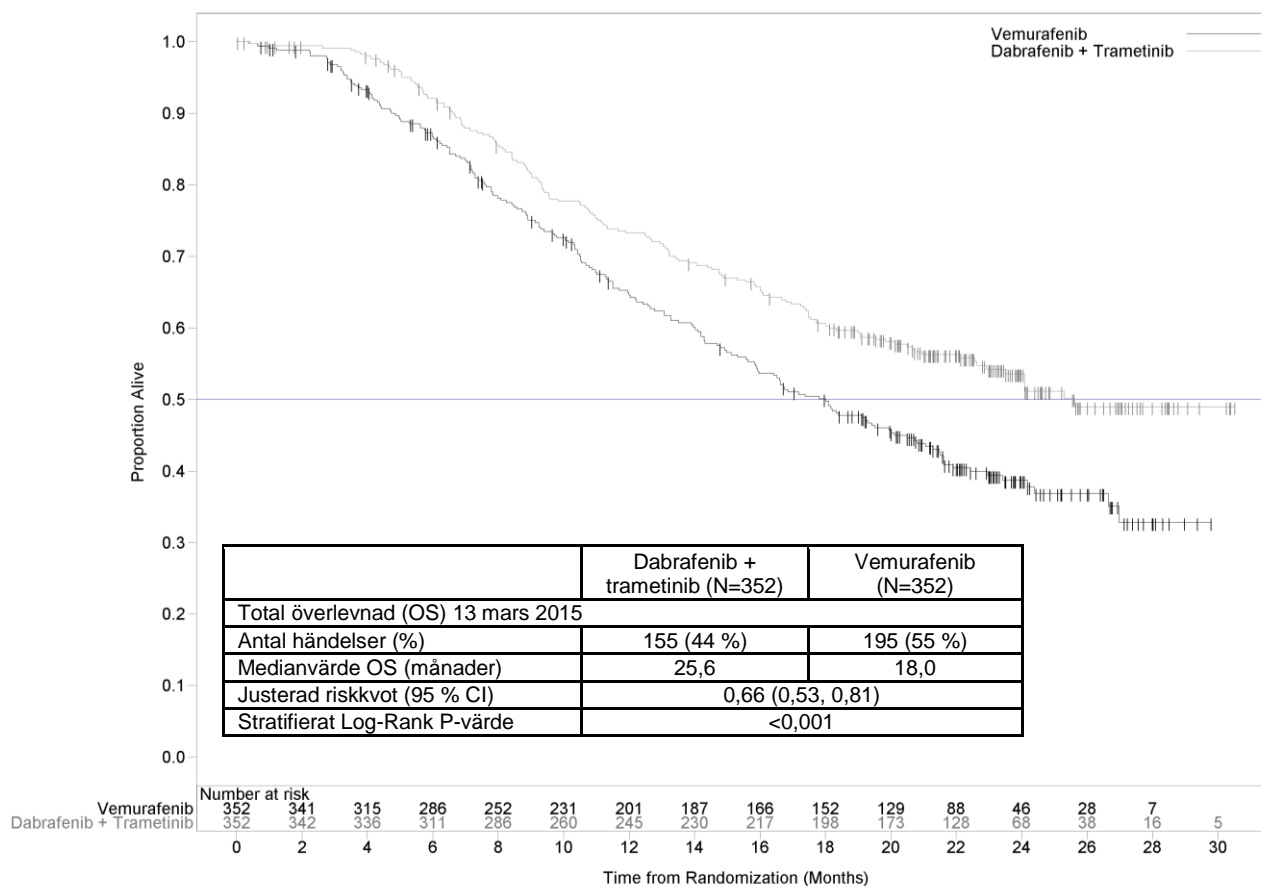
MEK116513-studien var en randomiserad, tvåarmad, öppen fas III-studie som jämförde kombinationsbehandling med dabrafenib och trametinib med monoterapi med vemurafenib vid BRAF V600-mutationspositivt metastaserade melanom. Studiens primära effektmått var total överlevnad (OS) och progressionsfri överlevnad (PFS) var ett viktigt sekundärt effektmått. Försökspersonerna stratifierades efter laktatdehydrogenas (LDH)-nivå (> den övre normala gränsen (ULN) kontra ≤ULN) samt BRAF-mutation (V600E kontra V600K).

Totalt 704 individer randomiserades till antingen kombinationen eller vemurafenib (1:1). De flesta patienter var kaukasier (>96 %) och män (55 %) med en medianålder på 55 år (24 % var ≥65 år). Majoriteten av patienterna hade Stadie IVM1C-sjukdom (totalt 61 %). De flesta patienter hade LDH ≤ULN (67 %), ECOG-funktionsstatus på 0 (70 %), och visceral sjukdom (78 %) vid baslinjen. Sammantaget hade 54 % av patienterna <3 sjukdomsställen före studiens start. Majoriteten av patienterna hade BRAF V600E-mutationspositiva melanom (89 %). Patienter med hjärnmetastaser inkluderades inte i studien.

Den uppdaterade OS-analysen (13 mars 2015) visade en statistiskt signifikant förbättring av OS för kombinationen jämfört med vemurafenib som monoterapi (figur 2). Uppskattningen av OS vid 12 månader var 72 % för kombinationsbehandlingen och 65 % för vemurafenib.



Figur 2 Kaplan-Meier-kurvor för den uppdaterade totala överlevnadsanalysen för studien MEK116513



Statistiskt signifikanta förbättringar har observerats för det sekundära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) och total behandlingssvarsfrekvens (ORR). En längre varaktighet av behandlingssvar (DoR) har också observerats (tabell 7).

Tabell 7 Effektresultat för MEK116513 (COMBI-v)-studien

Effektmått	Dabrafenib + Trametinib (N=352)	Vemurafenib (N=352)
<b>PFS</b>		
Progressiv sjukdom eller död, n (%)	166 (47)	217 (62)
Median PFS (månader) (95 % CI)	11,4 (9,9;14,9)	7,3 (5,8; 7,8)
Risikkvot (95 % CI)	0,56 (0,46; 0,69)	
P-värde	<0,001	
<b>ORR<sup>b</sup></b> (95 % CI)	226 (64) (59,1; 69,4)	180 (51) (46,1; 56,8)
ORR skillnad (95 % CI)	13 (5,7; 20,2)	
P-värde	0,0005	
<b>DoR (månader)</b> Median (95 % CI)	13,8 (11,0; NR)	7,5 (7,3; 9,3)

*Tidigare behandling med BRAF-hämmare*

Data hos patienter som tar kombinationen dabrafenib och trametinib, vilka haft sjukdomsprogression under tidigare behandling med en BRAF-hämmare, är begränsade.

Del B av studien BRF113220 inkluderade en kohort av 26 patienter vilka haft sjukdomsprogression under behandling med en BRAF-hämmare. Kombinationen av trametinib 2 mg en gång dagligen och dabrafenib 150 mg två gånger dagligen visade begränsad klinisk aktivitet hos patienter vilka haft sjukdomsprogression under behandling med en BRAF-hämmare. Den prövarbedömda bekräftade behandlingssvarsfrekvensen var 15 % (95 % CI: 4,4; 34,9) och median PFS var 3,6 månader (95 % CI: 1,9; 5,2). Liknande resultat sågs hos de 45 patienter i del C av denna studie som gick över från monoterapi med dabrafenib till kombinationen trametinib 2 mg en gång dagligen och dabrafenib 150 mg två gånger dagligen. Hos dessa patienter observerades en 13 % (95 % CI: 5,0; 27,0) bekräftad behandlingssvarsfrekvens med en median PFS på 3,6 månader (95 % CI: 2; 4).

- *Dabrafenib som monoterapi*

Effekten av dabrafenib vid behandling av vuxna patienter med BRAF V600-muterat icke-resektabelt eller metastaserat melanom har undersökts i tre studier (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB], och BRF113710 [BREAK-2]) som inkluderade patienter med BRAF V600E- och/eller V600K-mutationer.

I dessa studier deltog totalt 402 personer med BRAF V600E- och 49 personer med BRAF V600K-mutation. Patienter med melanom inducerad av andra BRAF-mutationer än V600E exkluderades från den bekräftande studien och med hänsyn till patienterna med V600K-mutationen i singelarmstudier förefaller aktiviteten lägre än i V600E-tumörer.

Inga data finns tillgängliga över patienter med melanom med andra BRAF V600-mutationer än V600E och V600K. Dabrafenibs effekt hos personer som tidigare behandlats med en proteinkinashämmare har inte undersökts.

*Tidigare obehandlade patienter (resultat från fas III-studien [BREAK-3])*

Effekt och säkerhet hos dabrafenib utvärderades i en randomiserad, öppen fas III-studie (BREAK 3) där man jämförde dabrafenib och dakarbazin (DTIC) hos tidigare obehandlade patienter med BRAF V600E-muterat avancerat (icke resektabelt stadium III) eller metastaserat (stadium IV) melanom. Patienter med melanom inducerad av andra BRAF-mutationer än V600E exkluderades.

Studiens primära syfte var att utvärdera effekten av dabrafenib i jämförelse med dakarbazin avseende progressionsfri överlevnad (PFS) enligt prövarens bedömning. Patienterna i dakarbazingruppen tilläts gå över till dabrafenib efter oberoende radiografisk bekräftelse av initial progression.

Baslinjekaraktäristika var jämförbara mellan de två behandlingsgrupperna. Sextio procent av patienterna var män och 99,6 % var kaukasier, medianåldern var 52 år och 21 % av patienterna var  $\geq 65$  år, 98,4 % hade ECOG-funktionsstatus 0 eller 1, och 97 % av patienterna hade metastaserad sjukdom.

Vid den fördefinierade analysen med sista datainsamlingsdag den 19 december 2011 sågs en signifikant förbättring av det primära effektmåttet PFS (HR=0,30; 95 % CI 0,18, 0,51;  $p < 0,0001$ ). Effekresultaten från den primära analysen och en efteranalys med ytterligare 6 månaders uppföljning sammanfattas i tabell 8. Data för total överlevnad (OS) från ytterligare en efteranalys baserat på sista datainsamlingsdag den 18 december 2012 visas i figur 3.

Tabell 8 Effekt hos tidigare obehandlade patienter (BREAK-3-studien, 25 juni 2012)

	Data per den 19 december 2011		Data per den 25 juni 2012	
	Dabrafenib N=187	Dakarbazin N=63	Dabrafenib N=187	Dakarbazin N=63
<b>Progressionsfri överlevnad</b>				
Median, månader (95 % CI)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2;9,0)	2,7 (1,5;3,2)
HR (95 % CI)	0,30 (0,18; 0,51) P<0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P<0,0001	
<b>Total respons<sup>a</sup></b>				
% (95 % CI)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
<b>Responsduration</b>				
Median, månader (95 % CI)	N=99 5,6 (4,8; NR)	N=12 NR (5,0; NR)	N=110 8,0 (6,6; 11,5)	N=15 7,6 (5,0; 9,7)
Förkortningar: CI: konfidensintervall, HR: riskkvot, NR; ej uppnått				
a Definierat som bekräftad komplett + partiell respons.				

Vid sista datainsamlingsdag den 25 juni 2012 hade 35 personer (55,6 %) av de 63 som randomiserats till dakarbazin gått över till dabrafenib. Hos 63 % av de personer som randomiserats till dabrafenib respektive 79 % av dem som randomiserats till dakarbazin hade sjukdomen progredierat alternativt patienterna avlidit. Median PFS efter byte (cross-over) var 4,4 månader.

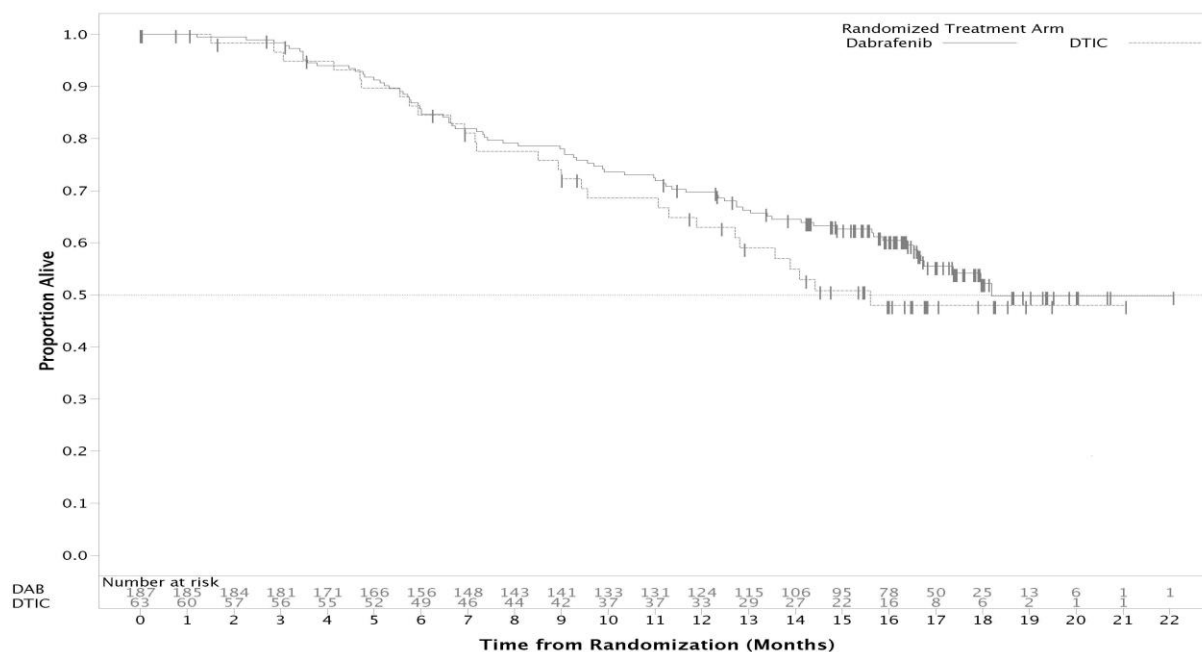
Tabell 9 Överlevnadsdata från den primära analysen och efteranalyser

Sista datainsamlingsdag	Behandling	Antal dödsfall (%)	Riskkvot (95 % CI)
19 december 2011	dakarbazin	9 (14 %)	0,61 (0,25; 1,48) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	21 (11 %)	
25 juni 2012	dakarbazin	21 (33 %)	0,75 (0,44; 1,29) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	55 (29 %)	
18 december 2012	dakarbazin	28 (44 %)	0,76 (0,48; 1,21) <sup>(a)</sup>
	dabrafenib	78 (42 %)	

<sup>(a)</sup> Icke-censurerade resultat vid tiden för byte (cross-over)

Data över total överlevnad från ytterligare en efteranalys med brytdatum den 18 december 2012 visade total överlevnadsfrekvens efter 12 månader på 63 % för dakarbazin och 70 % för dabrafenib.

Figur 3 Kaplan-Meier-kurvor över total överlevnad (BREAK-3) (18 december 2012)



*Patienter med hjärnmetastaser (resultat från fas II-studien [BREAK-MB])*

BREAK-MB var en öppen, multicenter-, fas II-studie med två kohorter, som utformats för att undersöka intrakraniell respons på dabrafenib hos försökspersoner med histologiskt bekräftat (stadium IV) BRAF-muterat (V600E eller V600K) melanom som metastaserat till hjärnan. Personerna rekryterades till kohort A (personer utan tidigare lokal behandling för hjärnmetastas) eller kohort B (personer som tidigare fått lokal behandling för hjärnmetastas).

Primärt effektmått i studien var total intrakraniell responsfrekvens (OIRR) hos V600E-populationen, enligt prövarnas bedömning. Bekräftat OIRR och andra effektresultat enligt prövarnas bedömning redovisas i tabell 10.

Tabell 10 Effekt hos patienter med hjärnmetastaser (BREAK-MB-studien)

	Samtliga behandlade patientpopulationer			
	BRAF V600E (primärt)		BRAF V600K	
	Kohort A N=74	Kohort B N=65	Kohort A N=15	Kohort B N=18
<b>Total intrakraniell responsfrekvens, % (95 % CI)<sup>a</sup></b>				
	39 % (28,0; 51,2) P<0,001 <sup>b</sup>	31 % (19,9; 43,4) P<0,001 <sup>b</sup>	7 % (0,2; 31,9)	22 % (6,4; 47,6)
<b>Duration för intrakraniell respons, medianvärde, månader (95 % CI)</b>				
	N=29 4,6 (2,8; NR)	N=20 6,5 (4,6; 6,5)	N=1 2,9 (NR; NR)	N=4 3,8 (NR; NR)
<b>Total respons, % (95 % CI)<sup>a</sup></b>				
	38 % (26,8; 49,9)	31 % (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28 % (9,7; 53,5)
<b>Responsduration, medianvärde, månader (95 % CI)</b>				
	N=28 5,1 (3,7; NR)	N=20 4,6 (4,6; 6,5)	NA	N=5 3,1 (2,8; NR)
<b>Progressionsfri överlevnad, medianvärde, månader (95 % CI)</b>				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
<b>Total överlevnad, medianvärde, månader (95 % CI)</b>				
Median, månader	7,6 (5,9; NR)	7,2 (5,9; NR)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5; NR)

Förkortningar: CI: Konfidensintervall, NR: ej uppnått, NA: ej relevant.  
a - Bekräftad respons.  
b – Studien utformades för att stödja eller avfärda nollhypotesen för OIRR ≤10 % (baserat på historiska resultat) till förmån för den alternativa hypotesen att OIRR ≥30 % hos patienter med BRAF V600E-mutation.

*Tidigare obehandlade patienter eller patienter som inte svarat på minst en tidigare systembehandling (resultat från fas II-prövningen [BREAK-2])*

BRF113710 (BREAK-2) var en multicenter, enarmad studie som omfattade 92 försökspersoner med metastaserat melanom (stadium IV) med bekräftad BRAF V600E- eller V600K-mutation.

Bekräftad responsfrekvens enligt prövarens bedömning hos patienter med BRAF V600E-metastaserat melanom (n=76) var 59 % (95 % CI: 48,2; 70,3) och medianduration för respons var 5,2 månader (95 % CI: 3,9; kunde ej beräknas) baserat på en medianuppföljningstid på 6,5 månader. Hos patienter med BRAF V600K-metastaserat melanom (n=16) var responsfrekvensen 13 % (95 % CI: 0,0; 28,7) och medianduration för respons var 5,3 månader (95 % CI: 3,7; 6,8). Trots det låga antalet patienter verkade median-OS stämma överens med data för patienter med BRAF V600E-positiva tumörer.

### Icke-småcellig lungcancer

#### *Studie BRF113928*

Effekten och säkerheten av dabrafenib i kombination med trametinib studerades i en öppen fas II-studie; tre kohorter, multicenter och icke-randomiserad, där patienter med metastaserade (Stadie IV) BRAF V600E-muterad NSCLC inkluderades. Det primära effektmåttet var ORR med hjälp av utvärderingskriterier vid solida tumörer ”Response Evaluation Criteria In Solid Tumors” (RECIST 1.1), bedömning gjord av prövaren. Sekundära effektmått var DoR, PFS, OS, säkerhet och populationsfarmakokinetik. ORR, DoR och PFS bedömdes också av en oberoende granskningskommitté, Independent Review Committee (IRC) som en känslighetsanalys.

Kohorter rekryterades i tur och ordning:

- Kohort A: Monoterapi (dabrafenib 150 mg två gånger dagligen), 84 patienter inkluderade. 78 patienter hade tidigare fått systemisk behandling mot metastaserad sjukdom.
- Kohort B: Kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg två gånger dagligen och trametinib 2 mg en gång dagligen), 59 patienter inkluderade. 57 patienter hade tidigare fått 1-3 behandlingslinjer av systemisk cancerbehandling mot metastaserad sjukdom. Två patienter hade ingen tidigare systemisk behandling och ingick i analysen för patienter rekryterade till kohort C.
- Kohort C: Kombinationsbehandling (dabrafenib 150 mg två gånger dagligen och trametinib 2 mg en gång dagligen), 34 patienter. Alla patienter fick studiemedicineringen som första linjens behandling av metastaserad sjukdom.

Bland de totalt 93 patienter som inkluderades i kombinationsbehandlingskohorterna B och C, var de flesta patienterna kaukasier (>90 %) och liknande för kvinnor i jämförelse med män (54 % mot 46 %). Medianåldern var 64 år för patienter med andra linjens eller högre behandling och 68 år hos tidigare obehandlade patienter. De flesta patienter (94 %) som ingick i kombinationsbehandlingskohorterna hade ECOG-funktionsstatus 0 eller 1. Tjugosex (28 %) hade aldrig rökt. Majoriteten av patienterna hade en icke-skivepitelshistologi. I den tidigare behandlade populationen, hade 38 patienter (67 %) fått första linjen av systemisk cancerbehandling mot metastaserad sjukdom.

För det primära effektmåttet, prövarbedömd ORR, var ORR i den första linjens population 61,1 % (95 % CI; 43,5 %; 76,9 %) och var i den tidigare behandlade populationen 66,7 % (95 % CI, 52,9 %; 78,6 %). Dessa uppnådde statistisk signifikans för att förkasta nollhypotesen att ORR för dabrafenib i kombination med trametinib hos NSCLC-populationen var mindre än eller lika med 30 %. ORR-resultaten som utvärderades av IRC överensstämde med bedömningen gjord av prövare. Svaret var hållbart med ett DoR i median hos den tidigare behandlade populationen som nådde 9,8 månader (95 % CI; 6,9; 16,0) efter bedömning av prövaren. Hos första linjens population hade 68 % av patienterna inte progredierat efter 9 månader. Medianvärdet för DoR och PFS kunde ännu inte uppskattas (tabell 11). Effekten av kombinationen med trametinib var överlägsen vid en indirekt jämförelse med dabrafenib som monoterapi i kohort A.

Tabell 11 Sammanfattning av effekt i kombinationsbehandlingskohorterna baserade på prövar- och oberoende röntgenbedömning.

Effektmått	Analys	Kombinationsbehandling, första linjen N=36 <sup>1</sup>	Kombinationsbehandling, andra eller senare linjen N=57 <sup>1</sup>
Totalt behandlings-svar n (%) (95 % CI)	Prövarbedömd	22 (61,1 %) (43,5; 76,9)	38 (66,7 %) (52,9; 78,6)
	IRC-bedömd	22 (61,1 %) (43,5; 76,9)	36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
Median DoR Månader (95 % CI)	Prövarbedömd	NE <sup>2</sup> (8,3; NE)	9,8 (6,9; 16,0)
	IRC-bedömd	NE (6,9; NE)	12,6 (5,8; NE)
Median PFS Månader (95 % CI)	Prövarbedömd	- <sup>3</sup>	10,2 (6,9; 16,7)
	IRC-bedömd	- <sup>3</sup>	8,6 (5,2; 16,8)
Median OS Månader (95 % CI)	-	24,6 (11,7; NE) <sup>4</sup>	18,2 (14,3; NE)

<sup>1</sup> data cut-off: 8 augusti 2016

<sup>2</sup> NE: Inte utvärderbar

<sup>3</sup> Medianvärdet för PFS går för närvarande inte att uppskatta

<sup>4</sup> Incidensen för beräkning av OS var 28 % och därmed återstår tid för att kunna definiera medianvärdet

## QT-förlängning

Som mest sågs en QTc-förlängning på >60 millisekunder (ms) hos 3 % av försökspersonerna som behandlats med dabrafenib (ett fall >500 ms i den integrerade säkerhetspopulationen). I fas III-studien MEK115306 hade inga patienter som behandlats med trametinib i kombination med dabrafenib en ”worst case” QTcB-förlängning på >500 ms; QTcB höjdes mer än 60 ms från behandlingsstart hos 1 % (3/209) av patienterna. I fas III-studien MEK116513 hade fyra patienter (1 %) som behandlades med trametinib i kombination med dabrafenib en QTcB grad 3-ökning (>500 ms). Två av dessa patienter hade en QTcB grad 3-ökning (>500 ms) som också var en ökning på >60 ms från behandlingsstart.

Den potentiella effekten av dabrafenib på QT-förlängning bedömdes i en särskild QT-studie med upprepad dosering. En supratherapeutisk dos av 300 mg dabrafenib två gånger dagligen gavs till 32 patienter med BRAF V600-mutationspositiva tumörer. Ingen kliniskt relevant effekt av dabrafenib eller dess metaboliter observerades på QTc-intervallet.

## Pediatrisk population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för dabrafenib för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för melanom och solida, maligna tumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Dabrafenib absorberas peroralt med en mediantid till maximal koncentration på 2 timmar efter doseringen. Genomsnittlig absolut biotillgänglighet för peroralt dabrafenib är 95 % (90 % CI: 81; 110 %). Dabrafenibexponeringen ( $C_{max}$  och AUC) ökade dosproportionellt mellan 12 och 300 mg efter administrering av en enkeldos, men ökningen var mindre än dosproportionell efter upprepad dosering två gånger dagligen. Vid upprepad dosering sågs lägre exponering, sannolikt på grund av induktion av läkemedelsmetabolism. AUC-kvoten för genomsnittlig ackumulering dag 18/dag 1 var 0,73. Efter administrering av 150 mg två gånger dagligen var geometriskt medelvärde för  $C_{max}$ , AUC(0- $\tau$ ) och koncentration före dosering ( $C_t$ ) 1 478 ng/ml, 4 341 ng/tim/ml respektive 26 ng/ml.

Administrering av dabrafenib tillsammans med föda minskade biotillgängligheten ( $C_{max}$  och AUC minskade med 51 % respektive 31 %) och försenad absorption av dabrafenibkapslarna jämfört med vid fastande.

### Distribution

Dabrafenib är bundet till humana plasmaproteiner till 99,7 %. Distributionsvolymen vid steady state efter intravenös administrering av en mikrodos är 46 l.

### Metabolism

Metabolismen av dabrafenib medieras främst av CYP2C8 och CYP3A4 varvid hydroxidabrafenib bildas, som sedan oxideras vidare via CYP3A4 och bildar karboxidabrafenib. Karboxidabrafenib kan dekarboxyleras via en icke-enzymatisk process varvid desmetyldabrafenib bildas. Karboxidabrafenib utsöndras i galla och urin. Desmetyldabrafenib kan även bildas i tarmen och återabsorberas. Desmetyldabrafenib metaboliseras av CYP3A4 till oxidativa metaboliter. Terminal halveringstid för hydroxidabrafenib motsvarar moderssubstansens med en halveringstid på 10 timmar, medan karboxi- och desmetylmetaboliterna har längre halveringstider (21-22 timmar). Genomsnittlig AUC-kvot för metabolit/moderssubstans efter upprepad dosering var 0,9 för hydroxi-, 11 för karboxi- och 0,7 för desmetyldabrafenib. Baserat på exponering, relativ potens och farmakokinetiska egenskaper, bidrar sannolikt såväl hydroxidabrafenib som desmetyldabrafenib till dabrafenibs kliniska verkan, medan karboxidabrafenib troligen inte har någon signifikant aktivitet.



Dabrafenib är ett substrat till humant P-glykoprotein (P-gp) och murint BCRP *in vitro*. Dessa transportproteiner har emellertid minimal inverkan på dabrafenibs orala biotillgänglighet och eliminering och risken för kliniskt betydelsefulla läkemedelsinteraktioner med hämmare av P-gp eller BCRP är låg. Varken dabrafenib eller dess tre huvudmetaboliter visades vara hämmare av P-gp *in vitro*. Dabrafenib och desmetyldabrafenib visade sig också vara måttliga inhibitorer av humant bröstcancerresistensprotein (BCRP). Baserat på klinisk exponering, är risken för interaktioner med andra läkemedel minimal.

Även om dabrafenib och dess metaboliter, hydroxidabrafenib, karboxidabrafenib och desmetyldabrafenib är hämmare av human organisk anjontransportör (OAT) 1 och OAT3 *in vitro*, är risken för en läkemedelsinteraktion minimal baserat på klinisk exponering.

### Eliminering

Den terminala halveringstiden av dabrafenib för en intravenös engångsmikrodos är 2,6 timmar. Efter en oral engångdos av dabrafenib är den terminala halveringstiden 8 timmar efter peroral tillförsel på grund av absorptionsbegränsad eliminering ("flip-flop-farmakokinetik"). Plasmaclearance vid intravenös administrering är 12 l/timme.

Efter en peroral dos elimineras dabrafenib främst genom metabolism, medierad via CYP3A4 och CYP2C8. Dabrafenibrelaterat material utsöndras främst i feces, där 71 % av en peroral dos återfinns i feces, medan 23 % av dosen återfanns i urinen, enbart i form av metaboliter.

### Särskilda patientpopulationer

#### *Nedsatt leverfunktion*

En populationsfarmakokinetisk analys visar att lätt förhöjda bilirubin- och/eller ASAT-värden (baserat på National Cancer Institutes [NCI] klassificering) inte signifikant påverkar oral clearance för dabrafenib. Inte heller hade lätt nedsatt leverfunktion, definierat med hjälp av bilirubin- och ASAT-värden, någon signifikant effekt på plasmakoncentrationen av dabrafenibs metaboliter. Det finns inga data tillgängliga om patienter med måttligt till svårt nedsatt leverfunktion. Eftersom hepatisk metabolism och utsöndring via gallan är de primära elimineringsvägarna för dabrafenib och dess metaboliter ska administrering av dabrafenib ske med försiktighet till patienter med måttlig till svår leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.2).

#### *Nedsatt njurfunktion*

En populationsfarmakokinetisk analys tyder på att lätt nedsatt njurfunktion inte påverkar oral clearance av dabrafenib. Även om det endast finns begränsade data om måttlig njurfunktionsnedsättning kan detta tyda på att det inte föreligger någon kliniskt relevant effekt. Det finns inga data om patienter med svårt nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2).

#### *Äldre*

Baserat på den populationsfarmakokinetiska analysen har ålder ingen signifikant effekt på farmakokinetiken för dabrafenib. Ålder över 75 år var en signifikant prediktor för plasmakoncentrationen av karboxi- och desmetyldabrafenib, med 40 % högre exponering hos personer  $\geq 75$  år än hos personer  $< 75$  år.

#### *Kroppsvikt och kön*

Den populationsfarmakokinetiska analysen visade att kön och vikt påverkar oral clearance för dabrafenib. Vikten påverkade även oral distributionsvolym och distributionsclearance. Dessa farmakokinetiska skillnader ansågs inte vara av klinisk betydelse.

## Etnisk tillhörighet

Den populationsfarmakokinetiska analysen visade inga signifikanta skillnader i farmakokinetiken för dabrafenib mellan asiatiska och kaukasiska patienter. Data är otillräckliga för att den potentiella effekten av andra raser på farmakokinetiken för dabrafenib ska kunna utvärderas.

## Pediatrik population

Inga studier har utförts för att undersöka dabrafenibs farmakokinetik hos pediatrika patienter.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga karcinogenicitetsstudier med dabrafenib har genomförts. Dabrafenib hade inga mutagena eller klastogena effekter vid *in vitro*-tester av bakterier och odlade däggdjursceller, eller i en mikronukleusanalys på gnagare *in vivo*.

Vid kombinerade studier av honornas fertilitet samt tidig embryonal och embryofetal utveckling hos råttor minskade antalet gulkroppar i ovarierna hos dräktiga honor vid 300 mg/kg/dag (ungefär 3 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC), men man såg inga effekter på östruscykel, parning eller fertilitetsindex. Utvecklingstoxiska effekter, inkluderande embryoletalitet och kammarseptumdefekter och variation i form på thymus, sågs vid 300 mg/kg/dag. Försenad skelettutveckling och reducerad kroppsvikt hos fostret sågs vid  $\geq 20$  mg/kg/dag ( $\geq 0,5$  gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC).

Inga studier av manlig fertilitet med dabrafenib har genomförts. I toxicitetsstudier med upprepad dosering har dock testikeldegeneration/-depletion observerats hos råttor och hund ( $\geq 0,2$  gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC). Testikelförändringar hos råttor och hund förelåg fortfarande efter en 4 veckor lång återhämningsperiod (se avsnitt 4.6).

Kardiovaskulära effekter, däribland degeneration/nekros och/eller blödning i kransartärer, hypertrofi/blödning i atrioventrikulära klaffar samt atriell fibrovaskulär proliferation sågs hos hundar ( $\geq 2$  gånger den kliniska exponeringen baserat på AUC). Fokal arteriell/perivaskulär inflammation i olika vävnader observerades hos möss och en ökad incidens av degeneration av leverartärer och spontan kardiomyocytdegeneration med inflammation (spontan kardiomyopati) observerades hos råttor ( $\geq 0,5$  och  $0,6$  gånger den kliniska exponeringen för råttor respektive möss). Effekter på levern, däribland hepatocellulär nekros och inflammation, observerades hos möss ( $\geq 0,6$  gånger den kliniska exponeringen). Bronkoalveolär inflammation i lungorna observerades hos flera hundar vid  $\geq 20$  mg/kg/dag ( $\geq 9$  gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC) och var kopplad till yttlig och/eller ansträngd andning.

Reversibla hematologiska effekter har observerats hos hund och råttor som givits dabrafenib. I studier som varat upp till 13 veckor sågs minskat antal retikulocyter och/eller röd blodkroppsmassa hos hund och råttor ( $\geq 10$  respektive  $1,4$  gånger den kliniska exponeringen).

I toxicitetsstudier på juvenila råttor observerades effekter på tillväxten (kortare rörben), njurtoxicitet (tubulär inlagring, ökad incidens av kortikala cystor och tubulär basofili samt reversibla ökning av urea- och/eller kreatininkoncentrationen) och testikeltoxicitet (degeneration och dilaterade tubuli) ( $\geq 0,2$  gånger den vuxna, humana kliniska exponeringen baserat på AUC).

Dabrafenib var fototoxiskt i en *in vitro*-analys av upptaget av 3T3 neutralrött (NRU) i musfibroblaster och *in vivo* vid doser  $\geq 100$  mg/kg ( $>44$  gånger den kliniska exponeringen baserat på  $C_{max}$ ) i en oral fototoxicitetsstudie på hårlösa möss.

## Kombination med trametinib

I en studie på hundar där trametinib och dabrafenib gavs i kombination under 4 veckor observerades tecken på gastrointestinal toxicitet samt minskad lymfoid cellularitet i tymus vid lägre exponeringsgrad än hos hundar som getts trametinib ensamt. I övrigt har liknande toxicitet observerats som i jämförbara monoterapi-studier.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Kapselinnehåll

Mikrokristallin cellulosa  
Magnesiumstearat  
Kolloidal silikondioxid

#### Kapselhölje

Röd järnoxid (E172)  
Titandioxid (E171)  
Hypromellos (E464)

#### Tryckfärg

Svart järnoxid (E172)  
Shellack  
Propylenglykol

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

2 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Burkar av ogenomskinligt, vitt högdensitetspolyeten (HDPE) med skruvkork av polypropen och torkmedel av kiselgel.

En burk innehåller antingen 28 eller 120 hårda kapslar.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

**7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

**8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Tafinlar 50 mg hårda kapslar  
EU/1/13/865/001  
EU/1/13/865/002

Tafinlar 75 mg hårda kapslar  
EU/1/13/865/003  
EU/1/13/865/004

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

26 augusti 2013

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

### Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

GLAXO WELLCOME, S.A.  
Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero  
09400, Aranda de Duero (Burgos)  
Spanien

Novartis Pharmaceuticals UK Limited  
Frimley Business Park  
Frimley  
Camberley, Surrey GU16 7SR  
Storbritannien

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

- **Ytterligare riskminimeringsåtgärder**

Ej relevant.

- **Skyldighet att vidta åtgärder efter godkännande för försäljning**

Ej relevant.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**



## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tafinlar 50 mg hårda kapslar  
dabrafenib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En hård kapsel innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 50 mg dabrafenib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Kapsel, hård

28 kapslar  
120 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Innehåller torkmedel, får ej tas bort eller ätas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/865/001 28 kapslar  
EU/1/13/865/002 120 kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tafinlar 50 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tafinlar 50 mg hårda kapslar  
dabrafenib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En hård kapsel innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 50 mg dabrafenib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Kapsel, hård

28 kapslar

120 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/865/001      28 kapslar  
EU/1/13/865/002      120 kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**KARTONG**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN**

Tafinlar 75 mg hårda kapslar  
dabrafenib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En hård kapsel innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 75 mg dabrafenib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Kapsel, hård

28 kapslar  
120 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

Innehåller torkmedel, får ej tas bort eller ätas.

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/865/003 28 kapslar  
EU/1/13/865/004 120 kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

tafinlar 75 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ  
INNERFÖRPACKNINGEN**

**BURKETIKETT**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Tafinlar 75 mg hårda kapslar  
dabrafenib

**2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)**

En hård kapsel innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 75 mg dabrafenib.

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Kapsel, hård

28 kapslar  
120 kapslar

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**



**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Novartis Europharm Limited

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/13/865/003      28 kapslar  
EU/1/13/865/004      120 kapslar

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

**Tafinlar 50 mg hårda kapslar**

**Tafinlar 75 mg hårda kapslar**

dabrafenib

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Tafinlar är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Tafinlar
3. Hur du tar Tafinlar
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Tafinlar ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Tafinlar är och vad det används för**

Tafinlar är ett läkemedel som innehåller den aktiva substansen dabrafenib. Det används antingen ensamt eller i kombination med ett annat läkemedel som innehåller trametinib till vuxna för att behandla melanom, en typ av hudcancer, som har spridit sig till andra delar av kroppen eller som inte kan opereras bort. Tafinlar i kombination med trametinib används också för att behandla en typ av lungcancer som kallas icke-småcellig lungcancer (NSCLC).

Båda cancerformerna har en särskild förändring (mutation) i en gen som kallas BRAF vid V600-positionen. Denna genmutation kan vara orsaken till att canceren har utvecklats. Detta läkemedel riktar sig mot proteiner som tillverkas av denna muterade gen och fördröjer eller stoppar utvecklingen av cancersjukdomen.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Tafinlar**

Tafinlar ska endast användas för att behandla melanom och NSCLC med BRAF-mutationen. Innan du påbörjar din behandling kommer läkaren därför testa om du har denna mutation.

Om läkaren ordinerar kombinationsbehandling med Tafinlar och trametinib, **läs trametinibs bipacksedel noggrant, liksom denna bipacksedel.**

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal.

### **Ta inte Tafinlar:**

- **om du är allergisk** mot dabrafenib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Rådgör med din läkare om du tror att detta gäller dig.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare innan du tar Tafinlar. Läkaren behöver veta om du:

- har några **leverproblem**.
- har eller har haft några **njurproblem**.  
Läkaren kan behöva ta blodprover för att kontrollera din leverfunktion och njurfunktion medan du tar Tafinlar.
- **har haft en annan cancertyp än melanom eller NSCLC**, eftersom du kan löpa en ökad risk att utveckla andra typer av cancer när du tar Tafinlar.

**Innan du tar Tafinlar i kombination med trametinib** behöver din läkare veta om du:

- har hjärtproblem såsom hjärtsvikt eller problem med hur hjärtat slår.
- har ögonproblem inklusive blockering av venen som dränerar ögat (retinalvensocklusion) eller svullnad i ögat som kan vara orsakad av vätskeläckage (korioretinopati).
- har eller har haft problem med lungorna eller andningen, inklusive andningssvårigheter ofta med åtföljande torr hosta, andnöd och trötthet.
- har eller har haft några problem med mage och tarm såsom divertikulit (inflammerade fickor i tjocktarmen) eller metastaser i magtarmkanalen.

**Rådgör med din läkare** om du tror att något av detta gäller dig.

### **Symtom du kan behöva vara uppmärksam på**

En del personer som tar Tafinlar får andra problem, vilka kan vara allvarliga. Du måste känna till viktiga tecken och symtom du ska vara uppmärksam på medan du tar detta läkemedel. En del av dessa symtom (blödning, feber, hudförändringar och ögonproblem) nämns kortfattat i detta avsnitt, men det finns mer detaljerad information i avsnitt 4, "Eventuella biverkningar".

#### ***Blödning***

Att ta Tafinlar i kombination med trametinib kan orsaka allvarliga blödningar i din hjärna, matsmältningssystemet (som magsäck, ändtarm och tarm), lungor och andra organ, och kan vara dödliga. Symtom på blödning kan vara:

- huvudvärk, yrsel eller trötthetskänsla
- blod i avföringen eller svart avföring
- blod i urinen
- magsmärta
- blod i upphostning/kräkning

**Tala om för din läkare** så snart som möjligt om du får något av dessa symtom.

#### ***Feber***

Att ta Tafinlar eller kombinationsbehandling med Tafinlar och trametinib kan orsaka feber, även om det är mer sannolikt om du tar kombinationsbehandlingen (se även avsnitt 4). I vissa fall kan personer med feber få lågt blodtryck, yrsel eller andra symtom.

**Tala om för läkare omedelbart** om du får en temperatur över 38,5 °C under tiden du tar ditt läkemedel.

#### ***Hjärtproblem***

Tafinlar kan orsaka hjärtproblem eller förvärra hjärtproblem som redan finns (se även "Hjärtproblem" i avsnitt 4), hos personer som tar Tafinlar i kombination med trametinib.

**Tala om för läkaren om du har någon hjärtsjukdom.** Läkaren kommer att göra olika tester för att kontrollera att ditt hjärta fungerar som det ska, både före och under tiden du behandlas med Tafinlar i kombination med trametinib. Tala omedelbart om för läkare om det känns som att hjärtat bultar hårt, hjärtslagen är snabba eller oregelbundna, eller om du känner dig yr, trött eller vimmelkantig, andfådd eller om benen svullnar. Läkaren kan besluta att göra uppehåll i behandlingen eller stoppa den helt och hållet om det behövs.

#### ***Förändringar på din hud som kan tyda på ny hudcancer***

Läkaren kommer att kontrollera din hud innan du börjar ta detta läkemedel och med jämna mellanrum medan du tar det. **Tala omedelbart om för läkaren** om du märker några hudförändringar medan du tar detta läkemedel eller efter behandlingen (se även avsnitt 4).

#### ***Ögonproblem***

**Läkaren bör undersöka dina ögon medan du tar detta läkemedel.**

**Tala omedelbart om för läkaren** om dina ögon blir röda och irriterade, om du får dimsyn, ont i ögonen eller andra synförändringar under behandlingen (se även avsnitt 4).

Tafinlar kan, när det ges i kombination med trametinib orsaka ögonproblem, bland annat blindhet. Trametinib rekommenderas inte om du har haft en propp i den ven som för blod från ögat (retinalvensocklusion). Tala omedelbart om för läkaren om du får följande ögonsymtom: dimsyn, synförlust eller andra synförändringar, färgade prickar i ditt synfält eller halofenomen (ljusringar runt föremål) under din behandling. Läkaren kan besluta att göra uppehåll i behandlingen eller stoppa den helt och hållet om det behövs.

→ **Läs informationen om feber, hudförändringar och ögonproblem i avsnitt 4 i denna bipacksedel. Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får några av de tecken och symtom som beskrivits här.**

#### ***Leverproblem***

Tafinlar i kombination med trametinib, kan orsaka problem med din lever som kan utvecklas till allvarliga tillstånd såsom hepatit (leverinflammation) och leversvikt, vilka kan vara dödliga. Läkare kommer med jämna mellanrum kontrollera dig. Tecken på att din lever inte fungerar som den ska kan vara:

- aptitlöshet
- illamående
- kräkningar
- ont i magen (buken)
- gulaktig färg i hud eller ögonvitor (gulsot)
- mörkfärgad urin
- hudklåda

**Tala om för läkare** så snart som möjligt om du får något av dessa symtom

#### ***Muskelsmärta***

Tafinlar i kombination med trametinib, kan resultera i muskelnedbrytning (rabdomyolys). **Tala om för läkare** så snart som möjligt om du får något av dessa symtom:

- muskelsmärta
- mörkfärgad urin på grund av njurskada

Om det är nödvändigt kan din läkare behöva tillfälligt avbryta eller avsluta din behandling helt och hållet.

#### ***Hål i magsäcken eller tarmen (perforering)***

Att ta kombinationen av Tafinlar och trametinib kan öka risken att utveckla hål i tarmväggen. **Tala om för din läkare** så snart som möjligt om du har svåra buksmärter.

## Barn och ungdomar

Tafinlar rekommenderas inte för barn och ungdomar. Effekten av Tafinlar hos personer under 18 år är okänd.

## Andra läkemedel och Tafinlar

Innan behandlingen inleds ska du tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel.

Vissa läkemedel kan påverka hur Tafinlar verkar, eller öka risken för att få biverkningar. Tafinlar kan också påverka vissa andra läkemedel. Dessa läkemedel är:

- **preventivmedel** som innehåller hormoner, såsom p-piller, p-sprutor och p-plåster
- warfarin och acenokumarol, läkemedel som är **blodförtunnande**
- digoxin som används för att behandla **hjärtproblem**
- läkemedel mot **svampinfektioner**, t.ex. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol och posakonazol
- vissa kalciumkanalblockerare, som används mot **högt blodtryck**, t.ex. diltiazem, felodipin, nifedipin, nifedipin och verapamil
- läkemedel mot **cancer**, såsom kabazitaxel
- vissa läkemedel för att **sänka blodfetterna (lipiderna)**, t.ex. gemfibrozil
- en del läkemedel som används vid vissa **psykiatriska tillstånd**, t.ex. haloperidol
- vissa **antibiotika**, t.ex. klaritromycin, doxycyklin och telitromycin
- vissa läkemedel mot **tuberkulos**, t.ex. rifampicin
- vissa läkemedel som sänker **kolesterolhalten**, t.ex. atorvastatin och simvastatin
- vissa läkemedel som **hämmer immunförsvaret**, t.ex. ciklosporin, takrolimus och sirolimus
- läkemedel som **minskar magsyran** t.ex. omeprazol
- vissa **antiinflammatoriska** läkemedel, t.ex. dexametason och metylprednisolon
- vissa läkemedel mot **hiv**, t.ex. ritonavir, amprenavir, indinavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, lopinavir, nelfinavir, tipranavir, sakvinavir och atazanavir
- vissa läkemedel som är **smärtstillande**, t.ex. fentanyl och metadon
- läkemedel mot krampanfall (**epilepsi**), t.ex. fenytoin, fenobarbital, primidon, valproinsyra och karbamazepin
- **antidepressiva** läkemedel som nefazodon och naturläkemedlet johannesört (*Hypericum perforatum*).

→ **Tala om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** om du tar något av dessa läkemedel (eller om du är osäker). Läkaren kan besluta att ändra din dos.

Gör upp en lista över vilka läkemedel du tar så att du kan visa den för läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan.

## Graviditet, amning och fertilitet

### Tafinlar rekommenderas inte under graviditet.

- Om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel. Tafinlar rekommenderas inte under graviditet eftersom det finns en risk att det skadar det ofödda barnet.
- Om du är kvinna och kan bli gravid måste du använda en tillförlitlig preventivmetod medan du tar Tafinlar och i 4 veckor efter att du slutat ta det och under 4 månader efter den sista dosen av trametinib när det ges i kombination med Tafinlar.
- Det kan hända att preventivmedel som innehåller hormoner (p-piller, p-sprutor eller p-plåster) inte fungerar som de ska medan du tar Tafinlar eller kombinationsbehandlingen (Tafinlar och trametinib). Du måste använda en annan tillförlitlig preventivmetod, såsom en barriärmetod (t.ex. kondom), så att du inte blir gravid medan du tar detta läkemedel. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du skulle bli gravid medan du tar detta läkemedel måste du omedelbart tala om det för läkaren.

### **Tafinlar rekommenderas inte under amning.**

Det är okänt om innehållsämnen i detta läkemedel kan utsöndras i bröstmjölks.

Om du ammar eller planerar att amma måste du tala om det för läkaren. Du och läkaren avgör om du ska ta detta läkemedel eller amma.

### **Fertilitet – avser både män och kvinnor**

Djurstudier har visat att den aktiva substansen dabrafenib permanent minskar fertiliteten hos män.

Dessutom kan män som tar Tafinlar få sänkt antal spermier under tiden som de tar läkemedlet och det är inte säkert att spermieantalet återgår till det normala efter att de slutat att ta detta läkemedel.

*Att ta Tafinlar med trametinib:* trametinib kan försämra fertiliteten hos både män och kvinnor.

Innan du påbörjar behandlingen med Tafinlar ska du tala med läkaren om olika alternativ för att öka chanserna att få barn i framtiden.

Om du har ytterligare frågor om hur detta läkemedel kan påverka spermieantalet, fråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Tafinlar kan ha biverkningar som kan påverka din körförmåga och förmåga att använda maskiner.

Undvik att köra något fordon eller använda maskiner om du har problem med synen eller känner dig trött och svag, eller saknar energi. Beskrivningar av dessa effekter finns i avsnitt 2 och 4.

Diskutera med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du känner dig osäker på något. Även din sjukdom, symtomen och behandlingssituationen kan påverka din körförmåga och förmåga att använda maskiner.

## **3. Hur du tar Tafinlar**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens, sjuksköterskans eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal om du är osäker.

### **Hur mycket du ska ta**

Den vanliga dosen av Tafinlar antingen som ensam behandling eller i kombination med trametinib, är två 75 mg-kapslar två gånger om dagen (vilket motsvarar en daglig dos på 300 mg). Den rekommenderade dosen av trametinib, i kombinationsbehandling med Tafinlar är 2 mg en gång dagligen.

Om du får biverkningar kan läkaren besluta att du ska ta en lägre dos.

Tafinlar finns också som 50 mg-kapslar om dosen skulle behövas sänkas.

**Ta inte mer Tafinlar än läkaren har rekommenderat**, eftersom det kan öka risken för biverkningar.

### **Hur du tar Tafinlar**

Svälj kapslarna hela med lite vatten, en i taget.

Kapslarna får inte tuggas eller krossas. Då förlorar de sin effekt.

Ta Tafinlar två gånger dagligen på fastande mage. Det betyder att

- du måste vänta **minst 1 timme** efter att du har tagit Tafinlar innan du äter någonting eller att
- du måste vänta **minst 2 timmar** efter att du har ätit innan du tar Tafinlar.

Ta Tafinlar på morgonen och på kvällen. Det ska gå ungefär 12 timmar mellan gångerna. Ta din morgon- och kvällsdos av Tafinlar vid ungefär samma tid varje dag. Då blir det lättare att komma ihåg att ta kapslarna.

Ta inte morgon- och kvällsdosen av Tafinlar samtidigt.

### **Om du har tagit för stor mängd av Tafinlar**

Om du tar för många Tafinlar-kapslar ska du **rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska**. Visa om möjligt upp Tafinlarförpackningen och bipacksedeln.

### **Om du har glömt att ta Tafinlar**

Om det inte har gått mer än 6 timmar sedan du skulle ha tagit din dos ska du ta den så fort du kommer ihåg det.

Om det har gått mer än 6 timmar sedan du skulle ha tagit din dos ska du hoppa över den och ta nästa dos vid vanlig tid. Fortsätt sedan ta dina kapslar regelbundet som du brukar.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

### **Om du slutar att ta Tafinlar**

Ta Tafinlar så länge som läkaren rekommenderar. Sluta inte om inte läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan råder dig att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

### **Hur du tar Tafinlar vid kombinationsbehandling med trametinib**

- Ta Tafinlar i kombination med trametinib enligt läkarens, sjuksköterskans eller apotekspersonalens anvisningar. Ändra ej dosen eller sluta ta Tafinlar eller trametinib om inte läkaren, sjuksköterskan eller apotekspersonalen säger åt dig att göra det.
- **Ta Tafinlar två gånger dagligen och trametinib en gång dagligen.** Det kan vara bra för dig att få in vanan att ta båda dina läkemedel vid samma tidpunkter varje dag. Tafinlardoserna bör tas med ca 12 timmars mellanrum. När trametinib ges i kombination med Tafinlar ska det tas **antingen** med morgondosen av Tafinlar **eller** med kvällsdosen av Tafinlar.
- Ta Tafinlar och trametinib på tom mage, minst 1 timme före eller 2 timmar efter en måltid. Kapslarna och tablettorna ska sväljas hela med ett helt glas vatten.
- Om du har glömt att ta en dos av Tafinlar eller trametinib, ta den direkt när du kommer på det. Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos utan ta din nästa dos vid din vanliga tidpunkt:
  - Om det är mindre än 6 timmar till din nästa schemalagda dos av Tafinlar, som tas två gånger dagligen.
  - Om det är mindre än 12 timmar till din nästa schemalagda dos av trametinib, som tas en gång dagligen.
- Om du tar för mycket Tafinlar eller trametinib, kontakta omedelbart läkare, sjuksköterska eller apotekspersonal. Om det är möjligt, ta med dig dina Tafinlar kapslar och trametinib tablettor. Om möjligt visa upp Tafinlar och trametinibs läkemedelsförpackningar med bipacksedlar.
- Om du får biverkningar kan läkaren bestämma att du ska ta lägre doser av Tafinlar och/eller trametinib. Ta doserna av Tafinlar och trametinib exakt enligt läkarens, sjuksköterskans eller apotekspersonalens anvisningar.



#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

##### Eventuella biverkningar hos patienter som tar Tafinlar enbart

###### *Eventuella allvarliga biverkningar*

###### *Problem med blödning*

Tafinlar kan orsaka allvarliga blödningar, speciellt i din hjärna, när det tas i kombination med trametinib. Kontakta läkare eller sjuksköterska för omedelbar medicinsk hjälp om du upplever några tecken på blödning såsom:

- huvudvärk, yrsel eller svaghetskänsla
- du hostar upp blod eller levrat blod
- kräkning som innehåller blod eller som ser ut som kaffesump
- röd avföring eller avföring som är svart som tjära.

###### *Feber*

Fler än 1 av 10 personer som tar Tafinlar kan få feber. **Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får feber (38,5 °C eller mer) medan du tar detta läkemedel.** De kommer att ta prover för att se om det finns andra orsaker till febern och behandla problemet.

I vissa fall kan personer med feber få lågt blodtryck och yrsel. Vid hög feber kan läkaren rekommendera dig att sluta ta Tafinlar medan febern behandlas med andra läkemedel. Så snart febern gått ner kan läkaren rekommendera att du börjar ta Tafinlar igen.

###### *Hjärtproblem*

Tafinlar kan påverka ditt hjärtas pumpförmåga när det tas i kombination med trametinib. Det är mer troligt att detta påverkar personer som redan har hjärtproblem. Medan du tar Tafinlar i kombination med trametinib kommer du kontrolleras med avseende på hjärtproblem. Tecken och symtom på hjärtproblem kan vara:

- känsla av att ditt hjärta slår hårt, snabbt eller oregelbundet
- yrsel
- trötthet
- du känner dig vimmelkantig
- andfåddhet
- svullna ben.

**Tala om för läkaren** så snart som möjligt om du får något utav dessa symtom, antingen om det är första gången du får dem eller om de har förvärrats.

###### *Hudförändringar*

Tala så snart som möjligt om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du får några hudförändringar.

Upp till 1 av 10 personer som tar Tafinlar kan få en annan typ av hudcancer som kallas *kutant skivepitelkarcinom*. Andra kan få en typ av hudcancer som kallas *basalcellskarcinom*. Dessa hudförändringar är vanligtvis begränsade och kan opereras bort. Behandlingen med Tafinlar kan då fortsätta utan avbrott.

En del personer som tar Tafinlar kan också upptäcka att de har fått nya melanom. Dessa melanom opereras vanligtvis bort och behandlingen med Tafinlar kan fortsätta utan avbrott.

Läkaren kommer att undersöka din hud innan du börjar ta Tafinlar och därefter kommer huden undersökas varje månad medan du tar detta läkemedel och i 6 månader efter att du har slutat ta det. Dessa kontroller görs för att se att du inte får någon ny hudcancer.

Läkaren kommer också att undersöka ditt huvud, hals, mun och lymfkörtlar och din bröstorg och mage kommer regelbundet att skiktröntgas (datortomografi). Du kan också få ta blodprov. Dessa kontroller utförs för att upptäcka om någon annan cancer, inklusive skivepitelkarcinom, utvecklas inne i din kropp. Undersökning av bäcken (för kvinnor) och ändtarm rekommenderas också före och efter din behandling.

Undersök din hud regelbundet medan du tar Tafinlar.

Om du märker något av följande:

- en ny vårta
  - sår eller röda knölar i huden som blöder eller inte vill läka
  - ett födelsemärke som ändrar storlek eller färg
- **ska du tala om det för läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan så snart som möjligt**, om du får dessa symtom – antingen om de är nya eller om de förvärras.

**Hudreaktioner (utslag)** kan inträffa när du tar Tafinlar i kombination med trametinib. **Tala med läkaren** om du får hudutslag när du tar Tafinlar i kombination med trametinib.

#### *Ögonproblem*

Upp till 1 av 100 personer som tar Tafinlar ensamt eller i kombination med trametinib kan drabbas av ett ögonproblem kallat uveit och som kan skada synen om det inte behandlas. Uveit kan utvecklas snabbt och symtomen är:

- röda och irriterade ögon
  - dimsyn
  - ont i ögonen
  - ökad ljuskänslighet
  - prickar som rör sig framför ögonen.
- **Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** om du får dessa symtom.

Tafinlar kan orsaka ögonproblem när det tas i kombination med trametinib. Trametinib rekommenderas inte om du har haft en propp i den ven som för blod från ögat (retinalvensocklusion). Din läkare kan rekommendera en ögonundersökning innan du tar Tafinlar i kombination med trametinib och under tiden du tar det. Läkaren kan rekommendera att du slutar ta trametinib eller remittera dig till specialist om du får tecken och symtom som rör din syn, som:

- synförlust
  - röda och irriterade ögon
  - färgade prickar i synfältet
  - halofenomen (ljusringar runt föremål)
  - dimsyn.
- **Kontakta omedelbart läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska** om du får dessa symtom.

**Det är mycket viktigt att du talar om för läkaren, apotekspersonalen eller sjuksköterskan om du får dessa symtom**, särskilt om ögonen blir röda och gör ont och detta inte ger med sig snabbt. De kan ordna så att du kommer till ögonspecialist för en fullständig ögonundersökning.

### ***Andra biverkningar som du kan märka när du tar enbart Tafinlar är följande:***

*Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):*

- Papillom (en form av hudtumör som vanligtvis är ofarlig)
- Nedsatt aptit
- Huvudvärk
- Hosta
- Illamående, kräkningar
- Diarré
- Förtjockad ytterhud
- Ovanligt håravfall eller tunnare hår
- Hudutslag
- Rodnad eller svullnad på handflator, fingrar och fotsulor (se ”Hudförändringar” tidigare i avsnitt 4)
- Ledvärk, muskelvärk, eller smärtor i händer eller fötter
- Feber (se ”Feber” tidigare i avsnitt 4)
- Energilöshet
- Frossa
- Svaghetskänsla

*Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):*

- Hudförändringar såsom kutan skivepitelcancer (en typ av hudcancer), vårtliknande utväxter, skaftade hudflikar, okontrollerade hudutväxter eller lesioner (basalcellscancer), fläckar av tjock, fjällande eller skrovlig hud (aktinisk keratos), sprickbildning i huden, hudrodnad, ökad solkänslighet hos huden
- Förstoppning
- Influensaliknande sjukdom
- Förändringar i hur hjärtat pumpar blod

*Vanliga biverkningar som kan synas i blodprov*

- Låg fosforhalt i blodet
- Ökad mängd socker (glukos) i blodet

*Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare):*

- Nytt melanom
- Allergisk reaktion (överkänslighet)
- Ögoninflammation (uveit, se ”Ögonproblem” tidigare i avsnitt 4)
- Inflammation i bukspottkörteln (ger svåra buksmärtor)
- Inflammation i fettskiktet under huden (pannikulit)
- Njurproblem, njursvikt
- Inflammation i njurarna

### ***Biverkningar när Tafinlar och trametinib tas tillsammans***

När du tar Tafinlar och trametinib tillsammans kan du få alla av de ovan listade biverkningarna men frekvensen kan förändras (öka eller minska).

Du kan även få **ytterligare biverkningar på grund utav att du tar trametinib** samtidigt som Tafinlar.

Tala om för läkaren så snart som möjligt om du får någon utav dessa symtom, antingen om det är första gången du får dem eller om de har förvärrats.

**Vänligen läs bipacksedeln för trametinib för detaljer om biverkningar som man kan få när man tar detta läkemedel.**

De biverkningar som du kan få när du tar Tafinlar i kombination med trametinib är följande:

*Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):*

- Urinvägsinfektion
- Näs- och halsinflammation
- Minskad aptit
- Huvudvärk
- Yrsel
- Högt blodtryck
- Blödning på olika ställen i kroppen, som kan vara lindrig eller allvarlig
- Hosta
- Magsmärtor
- Förstoppning
- Diarré
- Illamående, kräkningar
- Utslag, torr hud, klåda, hudrodnad
- Ledvärk, muskelvärk eller smärta i händer eller fötter
- Muskelryckningar
- Energilöshet, svaghetskänsla
- Frossa
- Svullna händer eller fötter (perifert ödem)
- Feber

*Mycket vanliga biverkningar som kan synas i blodprov*

- Låga koncentrationer av vita blodkroppar
- Onormala levervärden

*Vanliga biverkningar (kan förkomma hos upp till 1 av 10 användare)*

- Hudförändringar inklusive hudinfektion (cellulit), inflammation i hårsäckar i huden, nagelbiverkningar såsom förändringar i nagelbädden, smärta i naglarna, infektion och svullnad i nagelbanden, hudutslag med varfyllda blåsor, kutan skivepitelcancer (en sorts hudcancer), papillom (en form av hudtumör som vanligtvis är ofarlig), vårtliknande utväxter, ökad solkänslighet hos huden (se även "Hudförändringar" tidigare i avsnitt 4)
- Uttorkning (låga nivåer av vatten eller vätska)
- Dimsyn, synproblem
- Minskad effektivitet i hjärtats pumpförmåga
- Lågt blodtryck
- Lokaliserad vävnadssvullnad
- Andfåddhet
- Lunginflammation (pneumonit)
- Muntorrhet
- Munsår eller sår i munnen, inflammation i slemhinnor
- Akneliknande problem
- Förtjockning av det yttre lagret av huden (hyperkeratos), fläckar av tjock, fjällande eller skrovlig hud (aktinisk keratos), narig hud eller sprickbildning i huden

- Kraftiga svettningar inklusive nattliga svettningar
- Onormal håravlossning eller tunnare hår
- Rodnade, smärtande händer och fötter
- Inflammation i fettlagret under huden (pannikulit)
- Njursvikt
- Inflammation i slemhinnan
- Influensaliknande symtom
- Ansiktssvullnad

*Vanliga biverkningar som kan synas i blodprov*

- Minskat antal röda blodkroppar (anemi), blodplättar (celler som hjälper blodet att koagulera) och en typ av vita blodkroppar (leukopeni)
- Låga nivåer av natrium (hyponatremi) eller fosfat (hypofosfatemi) i blodet
- Ökade blodsockernivåer
- Ökning av kreatinfosfokinase, ett enzym som vanligen finns i hjärtat, hjärnan och skelettmuskulaturen
- Ökning av vissa ämnen (enzymer) som produceras av levern

*Ovanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)*

- Uppkomst av ny hudcancer (malignt melanom)
- Skaftade hudflikar
- Allergiska reaktioner (överkänslighet)
- Förändringar i ögat inklusive svullnad i ögat orsakat av vätskeläckage (korioretinopati), inflammation av ögat (uveit), det ljuskänsliga membranet i den bakre delen av ögat (retina) lossnar från dess stödlager (näthinneavlossning) och svullnad runt ögonen
- Puls som är lägre än det normala intervallet och/eller en minskning av hjärtfrekvensen
- Bukspottkörtelinflammation
- Ett hål (perforering) i magsäcken eller tarmarna
- Inflammation i tarmarna (kolit)
- Njurinflammation

*Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)*

- Inflammation i hjärtmuskeln (myokardit) vilket kan resultera i andfåddhet, feber, hjärtklappning och bröstsmärtor.

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Tafinlar ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Använd inte Tafinlar efter utgångsdatum som anges på burkens etikett och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## 6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är dabrafenib. En hård kapsel innehåller dabrafenibmesilat motsvarande 50 mg eller 75 mg dabrafenib.
- Övriga innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa, magnesiumstearat, kolloidal silikondioxid, röd järnoxid (E172), titandioxid (E171) och hypromellos (E464). Trycket på kapseln består av svart bläck av svart järnoxid (E172), shellack och propylenglykol.

### Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Tafinlar 50 mg hårda kapslar är ogenomskinliga, mörkt röda, med texten ”GS TEW” och ”50 mg”. Tafinlar 75 mg hårda kapslar är ogenomskinliga, mörkt rosa, med texten ”GS LHF” och ”75 mg”.

Burkarna är tillverkade av ogenomskinlig vit plast med skruvkork av plast.

I burkarna finns även torkmedel i form av kiselgel i en liten cylinderformad behållare. Torkmedlet måste ligga kvar i burkarna och får inte ätas.

Tafinlar 50 mg och 75 mg hårda kapslar finns i förpackningar innehållande 28 eller 120 kapslar. Inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras i ditt land.

### Innehavare av godkännande för försäljning

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannien

### Tillverkare

Glaxo Wellcome, S.A., Avda. Extremadura, 3, 09400 Aranda De Duero, Burgos, Spanien  
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Storbritannien  
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

#### België/Belgique/Belgien

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

#### България

Novartis Pharma Services Inc.  
Тел: +359 2 489 98 28

#### Luxembourg/Luxemburg

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

#### Česká republika

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

#### Magyarország

Novartis Hungária Kft. Pharma  
Tel.: +36 1 457 65 00

#### Danmark

Novartis Healthcare A/S  
Tlf: +45 39 16 84 00

#### Malta

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

#### Deutschland

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

#### Nederland

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

Novartis Farmacéutica, S.A.  
Tel: +34 93 306 42 00

**France**

Novartis Pharma S.A.S.  
Tél: +33 1 55 47 66 00

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Norge**

Novartis Norge AS  
Tlf: +47 23 05 20 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Novartis Pharma Services Romania SRL  
Tel: +40 21 31299 01

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Novartis Sverige AB  
Tel: +46 8 732 32 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:  
<http://www.ema.europa.eu>.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**



## Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till PRAC:s utredningsprotokoll om den periodiska säkerhetsrapporten (de periodiska säkerhetsrapporterna) för dabrafenib är CHMP:s slutsatser följande:

Baserat på totalt 9 fall av gastrointestinal perforation, som kumulativt har rapporterats för dabrafenib som monoterapi och med tanke på att produktresumén för trametinib har uppdaterats med gastrointestinala perforeringar för kombinationsbehandlingen trametinib/dabrafenib och med tanke på den potentiellt livshotande karaktären hos dessa biverkningar, ansåg PRAC att produktresumén för dabrafenib ska uppdateras med att inkludera gastrointestinala perforeringar som en ny varning och som en ny biverkning med frekvensen ”mindre vanliga”.

Baserat på en kumulativ granskning av biverkningsavsnittet ”Magtarmkanalen (diarré, kolit och gastrointestinal perforering)” och med tanke på att produktresumén för trametinib har uppdaterats med kolit som en ny varning och som en ny biverkning vid kombinationsbehandlingen trametinib/dabrafenib och med tanke på den potentiellt allvarliga karaktären av kolit, ansåg PRAC att produktresumén för dabrafenib ska uppdateras med att inkludera att kolit har rapporterats i samband med kombinationsbehandling som en ny varning och som en ny biverkning med frekvensen ”mindre vanliga”.

Baserat på ett nytt rapporterat fall av myokardit hos en patient på kombinationsbehandlingen trametinib/dabrafenib, som försvann vid utsättning (positiv dechallenge) av kombinationsbehandlingen och med tanke på att produktresumén för trametinib har uppdaterats med information om myokardit och med hänsyn till den potentiellt livshotande karaktären av myokardit, ansåg PRAC att produktresumén för dabrafenib ska uppdateras med att inkludera ”myokardit” som en ny biverkning med indelningen ”ingen känd frekvens”.

Dabrafenib visade sig vara fototoxisk i icke-kliniska studier som en del av ansökan om godkännande. Baserat på 33 fall av ljuskänslighet från tiden efter godkännandet, bland annat har ett allvarligt/svårt fall rapporterats som försvann vid utsättning (positiv dechallenge) men återkom vid återinsättning (positiv rechallenge) av kombinationsbehandlingen dabrafenib/trametinib, ansåg PRAC att produktresumén för dabrafenib ska uppdateras med att inkludera ”ljuskänslighetsreaktion” som en ny biverkning med frekvensen ”vanliga”.

Mot bakgrund av de uppgifter som presenteras i granskade periodiska säkerhetsrapporter, ansåg PRAC att ändringar i produktinformationen för läkemedel som innehåller dabrafenib var berättigade.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

### Skäl att ändra villkoren för godkännandet för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för dabrafenib anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller dabrafenib är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandet för försäljning ändras.